

**Experimentelle Untersuchungen
über die Brauchbarkeit der
intramuskulären Na ¹³¹ J-Resorptions-
probe für die Beurteilung der
Extremitätendurchblutung**

von

Helmut Weiß

**Experimentelle Untersuchungen
über die Brauchbarkeit der intramuskulären
Na ¹³¹J-Resorptionsprobe für die Beurteilung der
Extremitätendurchblutung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin
vorgelegt der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen



von

Helmut Weiß
aus Schwetzingen

Gedruckt mit Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen

Dekan: Prof. Dr. C. Korth

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 1. 1957

Für die Erkennung der verschiedenen Kreislaufferkrankungen in den Extremitäten ist der Nachweis der Durchblutungsstörungen erforderlich. Hier entstehen der exakten Diagnose ungeahnte Schwierigkeiten, einmal durch die Vielzahl der Ursachen einer Durchblutungsstörung, zum anderen aber auch daraus, daß die bisher gebräuchlichen objektiven Meßmethoden mit gewissen Unzulänglichkeiten behaftet sind. An objektiven Meßmethoden standen bisher die Angiographie, die Oscillometrie, die Thermometrie mit ihrer Verbesserung durch die Calorimetersonde und die Plethysmographie zur Verfügung. Auch der therapeutische Versuch ist für die Beurteilung einer Durchblutungsstörung schon herangezogen worden. Die Brauchbarkeit dieser Methoden ist unbestritten, jedoch bestehen bei verschiedenen Mängel wie umfangreiche Vorbereitungen für die Durchführung, zum anderen stellt z. B. die Angiographie doch einen erheblichen Eingriff am Patienten dar. Ein weiterer Nachteil dieser Methoden besteht darin, daß die Muskeldurchblutung nicht direkt allein gemessen werden kann, daß also von der Oberflächen- auf die Tiefendurchblutung geschlossen werden muß oder daß beide Gefäßgebiete nur zusammen gemessen werden können, womit häufig Fehlrurteile entstehen, weil die Hautdurchblutung kein Maß für die Muskeldurchblutung darstellt. Es lag deshalb nahe, nach Methoden zu suchen, die diese Nachteile nicht besitzen. Die in den letzten Jahren entwickelte Radioisotopen-Methode schien in dieser Hinsicht die in sie gesetzten Erwartungen zu erfüllen. Es handelt sich bei dieser Methode um ein intramuskulär gesetztes Isotopendepot bestimmter Größe, wobei der durch den Abtransport des Isotops durch das Blut auftretende Aktivitätsabfall durch ein Geiger-Müller-Zählrohr gemessen wird und daraus auf die Durchblutungsgröße des betreffenden Muskels oder von Muskelgruppen geschlossen wird.

Die ersten Versuche, radioaktive Substanzen in die Diagnostik von Durchblutungsstörungen einzuführen, wurden 1944 von Smith und Morales (1) gemacht, die radioaktives Krypton verwendeten, und 1945 von Smith und Quimby (2) unter Verwendung von radioaktiven Natrium. Aber erst Kety (3) präziserte 1948 diese Methode durch seine Untersuchungen und zeigte durch eine einfache mathematische Ableitung, daß die Abnahme des Depots nach einer Exponentialfunktion erfolgt. Die gefundene Formel von Kety lautet: $Q = Q_0 e^{-kt}$, wobei Q_0 die Ausgangsmenge des verwendeten Isotops, e die Basis des natürlichen Logarithmus und k die Eliminationskonstante darstellt. Es ist sofort zu ersehen, daß diese Formel nichts anderes darstellt als die in der Mathematik unter dem Namen „Gesetz des natürlichen Wachstums“ bekannte Funktion von e^x , im vorliegenden

Fall mit einem negativen Exponenten, da ja die Abnahme eines gegebenen radioaktiven Depots errechnet werden soll, bei dem die zeitliche Abnahme dem jeweils noch vorhandenen Depotrest proportional ist. „k“ stellt dann die Neigung der Geraden dar, die durch die Einzeichnung der Impulszahlen in halblogarithmisches Netzpapier entsteht oder mit einer Formel nach Kety ausgedrückt: $k = \frac{\log C_1 - \log C_2}{0,4343 (t_2 - t_1)}$, wobei C_1 und C_2 zwei verschiedene Impulszahlen und t_2 und t_1 die dazugehörigen Minutenabstände darstellen. In einer zweiten Veröffentlichung 1949 brachte Kety nochmals das gleiche Thema in strafferer Form, diese zweite Arbeit wird heute allgemein in der Literatur angeführt (4).

Eine ebenfalls 1948 erschienene Arbeit von Elkin und Cooper (5) bestätigte die Ergebnisse von Kety. In der Folgezeit erschienen im amerikanischen Schrifttum mehrere Arbeiten von verschiedenen Autoren, in denen über Versuche mit der Radio-Isotopenmethode berichtet wurde, teils mit der von Kety angegebenen Methode, teils in modifizierter Weise. Zu erwähnen sind hier die Versuche von Reese (6), der über die Durchblutung des Wadenmuskels vor und nach Operationen im Hinblick auf die frühzeitige Erkennung von postoperativen Thrombosen und während anderer verschiedener normaler und pathologischer Zustände berichtet hat. In einer späteren Arbeit von Reese (7) wird über lokale Blutverschiebungen in der Unterschenkelmuskulatur nach Bewegung eines antagonistischen Muskels und über die Veränderungen der Muskeldurchblutung bei Steigerung der Hautdurchblutung nach Applikation von Priscoll oder lokaler Wärme berichtet, wobei als Untersuchungsmethode die Radio-Isotopen-Clearance benützt wurde. Ein Bericht über Untersuchungen mit der Clearance-Methode an isolierten Extremitätenmuskeln von Hunden erschien 1954 von Prentice (8). Hervorzuheben ist noch die Veröffentlichung von Walder (9), die eingehend die physiologischen und anatomischen Bedingungen der Muskeldurchblutung bei gesunden und kranken Verhältnissen bespricht und die Abhängigkeit der Radio-Isotopen-Clearance von diesen Faktoren aufzeigt.

Die ersten Untersuchungen in Deutschland mit der Radio-Isotopenmethode wurden von Eichler und Mitarbeiter (10) 1949 durchgeführt, die, unabhängig von den Arbeiten amerikanischer Autoren, Versuche mit radioaktivem Natrium zur Beurteilung pharmakodynamischer Vorgänge an peripheren Muskeln des Menschen durchführten, die Technik und die mathematische Behandlung war ähnlich der von Kety eingeführten, jedoch wiesen sie bereits auf Einschränkungen hinsichtlich der Bewertung der

erhaltenen Impulszahlen am Anfang und am Ende des Versuchs hin. Pabst(11) führte Untersuchungen an peripheren Muskeln unter Einwirkung von Finalgon durch, mit den gleichen Versuchen veröffentlichten Hiller und Mitarbeiter(12) 1953 ihre Ergebnisse. Einen Vergleich der Radio-Isotopen-Methode mit der Calorimetersonde gaben Hensel und Mitarbeiter in ihren Arbeiten (13 und 14) und kamen zu dem Schluß, daß die Brauchbarkeit der Isotopen-Methode für die Beurteilung der Muskeldurchblutung ernstlich bezweifelt werden müßte, da ihr verschiedene Mängel eigen seien. Zu erwähnen sind ferner noch die Veröffentlichung von Mündinger(15) über pharmakodynamische Veränderungen bei verschiedenen Kreislaufkrankungen und ihre Messung mit Hilfe des Radiojod-Tests und das Referat von Beiglböck(16) über Versuche mit gefäßwirksamen Mitteln und den Nachweis des Effekts mit der Isotopenmethode.

Die Ergebnisse in all diesen Untersuchungen weichen oft voneinander ab, es werden Fehlerquellen aufgezeigt und die Meinungen über die Anwendbarkeit der Radio-Isotopen-Methode gehen auseinander. Von vielen wird sie als eine subtile Methode für den objektiven Nachweis von peripheren Durchblutungsstörungen und der Wirkung durchblutungsfördernder Medikamente angesehen, andere erkennen diese Methode nur unter Einschränkungen an oder lehnen sie überhaupt ab. In der vorliegenden Arbeit wird deshalb der Versuch unternommen, an einer größeren Zahl von Versuchspersonen die Brauchbarkeit der Methode zu prüfen, Vergleiche zu ziehen zwischen normalen und pathologischen Verhältnissen, pharmakodynamische Wirkungen zu prüfen und vor allem die gefundenen Ergebnisse einer Behandlung mit den gebräuchlichen Methoden der Statistik zu unterziehen, um auch über die statistische Sicherung der mit der Radio-Isotopen-Methode gewonnenen Werte eine Aussage machen zu können.

Methode

1. Lagerung der Vp.

a) Untersuchung im Sitzen:

Die Vp wurde auf einen bequemen Untersuchungsstuhl gesetzt, die Füße auf dem Boden oder auf einer Fußbank aufgesetzt, so daß beide Oberschenkel in der Horizontalen lagen.

b) Untersuchung im Liegen:

Die Vp wurde in Rückenlage und unter Unterlage eines Kissens in die Kniekehlen auf ein Untersuchungsbett gelagert, so daß beide Oberschenkel waagrecht zu liegen kamen.

Beachtet wurde ferner, daß der Untersuchung keine anstrengende körperliche Arbeitsleistung durch den Probanden vorausging. Bei der größeren Zahl der Vp handelte es sich um Patienten, die Bettruhe eingehalten und nur den Weg vom Kranken- zum Untersuchungszimmer zurückgelegt hatten (etwa 20—100 m), Gesunde wurden nur in ausgeruhtem Zustand zum Versuch herangezogen.

2. Wahl und Markierung der Injektionsstelle.

15 cm proximal vom oberen Patellarrand wurde die Bleiabschirmung des Zählrohrs in der Mitte der Schenkelvorderseite auf die Haut aufgesetzt und die quadratischen Kanten mit Fettstift auf die Haut markiert. Am kontralateralen Schenkel wurde an der genau korrespondierenden Stelle die gleiche Markierung angebracht. Nach Entfernung der Bleiabschirmung erfolgte die Bestimmung des Mittelpunkts der beiden auf den Oberschenkeln markierten Quadrate, die dann als Einstichstellen gewählt wurden.

3. Injektionstechnik.

Nach sorgfältiger Reinigung der Einstichstelle mit Alkohol wurde mit einer bei allen Untersuchungen gleichen Kanülenart (Nr. 14) bei senkrechter Haltung der Spritze bis 2,5 cm Tiefe eingestochen. Nach kurzer Aspiration zur Prüfung der richtigen Lage der Kanüle wurde eine Radiojodlösung von 10 Mikro-Curie in den Muskel injiziert. Das Volumen des injizierten Depots war 1 ml, die verwendete Radiojodlösung von 10 Mikro-Curie wurde je nach der Größe des bereits erfolgten Aktivitätsabfalls der frischen Lösung mit physiologischer Kochsalzlösung auf ein Endvolumen von 1 ml gebracht, so daß also bei jedem Versuch eine gleich große Flüssigkeitsmenge zur Injektion kam. Nach Entfernung der Kanüle auf die Haut ausgetretenes Blut konnte nur von einem beim Einstich getroffenen kleinen Hautgefäß herrühren und wurde

beseitigt. Die in ein Stativ gespannte Bleiabschirmung mit dem Zählrohr wurde nun genau auf die vorher markierten Quadrate auf der Haut aufgesetzt und sofort mit der Messung des Aktivitätsabfalls begonnen.

4. Meßgerät.

Zur Verwendung kam das Geiger-Müller-Strahlungsmeßgerät FH 41 A der Fa. Frieseke und Hoepfner in Erlangen-Bruck.

Das Gerät FH 41 A war für den Anschluß an 220 V Wechselspannung 50—60 Hz ausgeführt. Durch die gute Stabilisierung wurden Schwankungen der Netzspannung bis zu 15% ausgeglichen. Die Zählrohrspannung konnte von 300—2000 V gewählt werden, durch einen Grobregler in 10 Stufen einstellbar, mit einem Feinregler war die Einstellung der Zwischenwerte möglich. Die einmal eingestellte Spannung wurde durch die gute Stabilisierung auf ca. 0,01% genau gehalten. Das Gerät war mit einem kombinierten elektronisch-mechanischen Zählwerk ausgestattet. Die vom Zählrohr kommenden Impulse wurden in einer Verstärker- und Impulshöhenbegrenzerstufe an den Eingang des Untersetzers angepaßt, die Eingangsempfindlichkeit betrug ca. 0,5 V. Die Impulszahl war an dem elektronisch-mechanischen Zählwerk ohne Umrechnung direkt ablesbar. Das Auflösungsvermögen des Geräts für 1 Impulspaar betrug $7 \cdot 10^{-5}$ Sek. Auflösungszeit. Die Zählgeschwindigkeit betrug bis zu 30 000 Imp./Min.

Das verwendete Zählrohr FHZ 1J 1/153 hatte eine Arbeitsspannung von 1350 V und war durch eine Goldkathode besonders empfindlich gemacht worden. Zur Verhinderung einer Streuung bzw. Einstrahlung aus der Umgebung oder benachbarten Geweben erfolgte die Messung des Aktivitätsabfalls mit einem abgeschirmten Zählrohr. Die Abschirmung bestand aus einem Bleizylinder von 2 cm Wandstärke mit einem quadratischen Sockel von 3 cm Wandstärke, in dem sich die Eintrittsöffnung mit 3 cm $\varnothing$ befand. Der Abstand von der Zählrohrvorderkante zur Eintrittsöffnung betrug 3 cm.

5. Zählung der Impulszahlen.

Für die Zählung der Impulse wurden zwei Zählwerke benutzt, die durch ein polarisiertes Relais so gesteuert wurden, daß eines eine Minute lang zählte, während das zweite während dieser Zeit ablesbereit war. Die Zeitgabe und Umschaltung erfolgte durch die Zentraluhr der Klinik, die Impulszahlen wurden direkt abgelesen.

Da auch außerhalb der Klinik Untersuchungen durchgeführt wurden, bei denen die oben beschriebene Verbindung von zwei Zählwerken aus technischen Gründen nicht durchgeführt wer-

den konnte (Fehlen einer Zentraluhr), kam eine zweite Zählungsmöglichkeit, die „fliegende Ablesung“ zur Anwendung. Die im Minutenabstand am Zählwerk erscheinenden Zahlen wurden notiert und nach Ablauf des Versuchs die einzelnen Minutenwerte aus der Differenz je zweier benachbarter Zahlenpaare errechnet. So war es möglich, die Minuten-Impulszahlen ohne wesentliche Verlustzeit abzulesen. Die Versuchsdauer betrug bei den einzelnen Versuchen 25—30 Minuten.

6. Auswertung der Minuten-Impulszahlen und Bestimmung der biologischen Halbwertzeit (HWZ).

Als Einheit der Resorptionsgröße wurde nicht die Eliminationskonstante „ k “ nach Kety benutzt, sondern die biologische Halbwertzeit des Aktivitätsabfalls bestimmt. Da der Abtransport des radioaktiven Depots nach einer Exponentialfunktion erfolgte, wurden die Minuten-Impulszahlen auf halblogarithmisches Netzpapier eingetragen (Ordinate-Impulszahlenachse logarithmisch geteilt, Abscisse-Minutenachse in gleichen Abständen geteilt). Bei der Auswertung der auf diese Weise erhaltenen Punktfolgen waren verschiedene Besonderheiten des Resorptionsablaufs zu berücksichtigen. Bei einem Teil der Versuche blieben die Impulszahlen während der ersten 2—3 Minuten auf gleicher Höhe und das exponentielle Fließgleichgewicht setzte erst nach diesem Zeitraum ein, während bei anderen Versuchen in den ersten Minuten ein steiler Abfall erfolgte (Abb. 1 und 2). Vereinzelt kam es vor, daß nach der ersten Impulszahl eine Erhöhung beim folgenden Wert auftrat. Diese verschiedenen Abweichungen während der ersten Minuten wurden bei der Auswertung nicht mit einbezogen. Nach Eintritt des exponentiellen Fließgleichgewichts lagen alle Punkte mit einzelnen geringen Abweichungen auf einer Geraden, die eingezeichnet wurde. Der gleichmäßige Abfall erfolgte meist bis zu 20 Minuten, während dann die Punktfolge immer mehr sich der Horizontalen näherte. Für die Auswertung kam dieser Endabschnitt der Versuche ebenfalls nicht in Betracht (Näheres siehe Diskussion). Durch die Neigung der eingezeichneten Geraden kam der Resorptionsumfang zum Ausdruck, je steiler, um so besser war der Abtransport des Radiojod-Depots und umgekehrt.

Die Ablesung der biologischen HWZ erfolgte direkt aus der Geraden auf folgende Weise: Die Abscissenachse eines gleichmäßig geteilten Netzpapiers wurde in gleiche Minutenabstände geteilt, entsprechend den Minutenabständen auf dem logarithmisch geteilten Netzpapier mit der eingezeichneten Geraden. An der linken Seite dieses Blatts befand sich ein zusätzliches

Abb. 1: Gleich hohe Impulszahlen in der 1.—3. Minute.
Rechter Oberschenkel.
 $HWZ = 9,2$

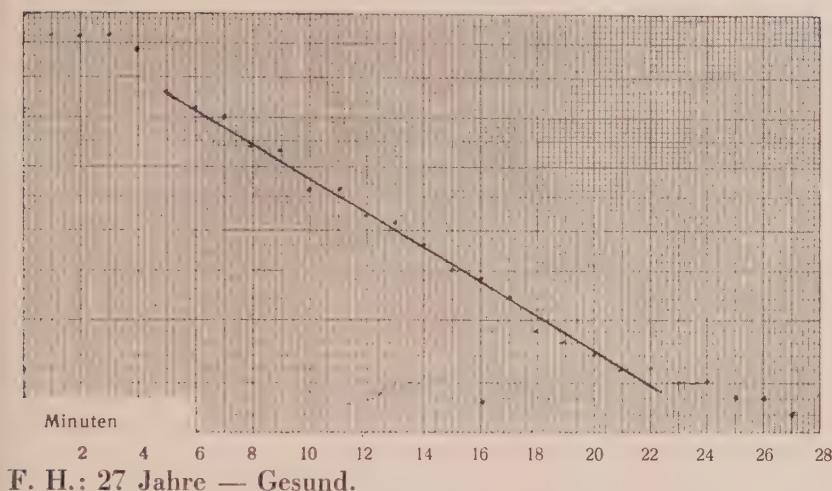
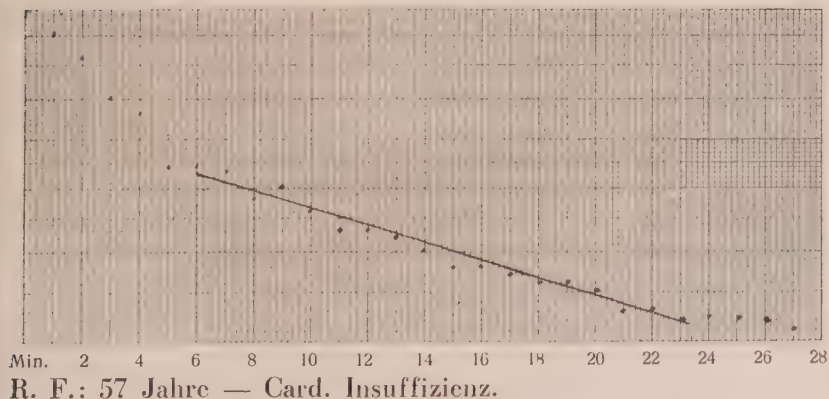


Abb. 2: Steiler Abfall in den ersten Minuten.
Linker Oberschenkel.
 $HWZ = 13,0$



kleines Rechteck von 2,7 cm Höhe und 1 cm Breite (in die Abscissenachse mit einbegriffen). Da die Höhe dieses Rechtecks dem Abfall der Mantisse des Logarithmus von 4 auf 2 um die Hälfte genau entspricht, mußte der Schnittpunkt der Impulszahlengeraden mit der Minutenachse der biologischen HWZ entsprechen. Zur Ablesung war also nur notwendig, an

irgend einem Punkt der Geraden das zusätzliche Rechteck des gleichmäßig geteilten Netzpapiers mit seiner Höhe parallel einer Ordinate anzulegen, um am Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse die HWZ sofort ablesen zu können.

7. Applikation des Hyperämikums.

Für die Untersuchungen nach Anwendung eines Hyperämikums wurde folgende Versuchsanordnung getroffen: Ein Oberschenkel wurde zunächst mit dem Präparat eingerieben, während der Zeit der Einwirkung wurde an der kontralateralen Extremität ohne Hyperämikum die HWZ bestimmt und im Anschluß daran sofort mit der Untersuchung des behandelten Oberschenkels begonnen. Die Einwirkungszeit betrug also 25—30 Minuten. Bei den Versuchen mit Applikation eines Hyperämikums an beiden Oberschenkeln wurde zuerst die eine Extremität eingerieben und 15—20 Minuten gewartet bis zur Injektion der Radiojodlösung, der weitere Ablauf erfolgte dann wie oben beschrieben bei den Versuchen mit nur einer behandelten Extremität.

Zur Verwendung als Hyperämikum kam in den weitaus meisten Fällen das Präparat Finalgon der Firma Thomae in Biberach an der Riss, in zehn Fällen wurden die Einzelkomponenten dieses Medikaments (Nonylsäurevanillylamid und Nikotinsäure- β -butoxyäthylester) benützt (Einreibung je eines Oberschenkels mit einer Komponente), in einigen wenigen Fällen wurde Rubriment der Nordmarkwerke benützt. Die Einreibung erfolgte mit dem durch einen Gummihandschuh geschützten Handballen, verwendet wurde ein etwa 10—12 cm langer Salbenstrang bzw. eine entsprechende Menge des flüssigen Präparats Rubriment. Die Einreibung erstreckte sich über die ganze Oberschenkelvorderseite vom Knie bis in Höhe des Übergangs vom mittleren zum proximalen Oberschenkel-drittel.

Ergebnisse

A)

Für die Beurteilung der intramuskulären Radiojodprobe war zunächst wichtig zu wissen, ob sich bei Versuchspersonen (Vp) ohne Durchblutungsstörungen der Beine Seitendifferenzen ergaben und wie groß deren Streuung sein konnte. An 21 Probanden fand sich für die Einzelextremität links ein Mittelwert*) von 17,8, rechts ein solcher von 21,3 (Tab. 1).

Tab. 1

Rechter Oberschenkel		Linker Oberschenkel	
HWZ		HWZ	
1.	13,8	1.	14,5
2.	34,0	2.	50,0
3.	8,4	3.	12,8
4.	24,6	4.	8,6
5.	16,6	5.	16,6
6.	22,0	6.	51,2
7.	9,0	7.	4,4
8.	9,2	8.	17,0
9.	58,0	9.	50,0
10.	12,0	10.	22,0
11.	9,2	11.	42,8
12.	14,0	12.	8,6
13.	12,6	13.	22,6
14.	6,0	14.	7,8
15.	14,2	15.	9,6
16.	19,6	16.	15,8
17.	13,8	17.	19,0
18.	17,4	18.	13,0
19.	19,4	19.	27,0
20.	25,4	20.	16,6
21.	16,4	21.	18,6
	<u>375,6</u>		<u>448,5</u>

Der Mittelwert**) betrug am rechten Oberschenkel:

$$375,6 : 21 = 17,8 (M_1)$$

am linken Oberschenkel:

$$448,5 : 21 = 21,3 (M_2).$$

*) Ausgedrückt als Halbwertszeit, Näheres siehe Methodik.

**) Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurden die „Graphischen Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen“ von S. Koller, 3. Auflage, 1953 verwendet.

Die mittlere Abweichung σ , berechnet aus der Formel

$$\sigma = \sqrt{\frac{(x_1 - M)^2 + (x_2 - M)^2 + \dots + (x_n - M)^2}{n-1}} \quad (a)$$

war rechts: $\pm 11,3 = \sigma_1$; links: $\pm 14,6 = \sigma_2$. (Tab.* 2)

Tab. 2

Differenzen HWZ— M_1 und das Quadrat der Differenzen.
Rechter Oberschenkel:

1.	13,8	—	17,8	=	—	4,0	16,0
2.	34,0	—	17,8	=		16,2	262,4
3.	8,4	—	17,8	=	—	9,4	88,4
4.	24,6	—	17,8	=		6,8	46,2
5.	16,6	—	17,8	=	—	1,2	1,4
6.	22,0	—	17,8	=		4,2	17,6
7.	9,0	—	17,8	=	—	8,8	77,4
8.	9,2	—	17,8	=	—	8,6	73,9
9.	58,0	—	17,8	=		40,2	1616,1
10.	12,0	—	17,8	=	—	5,8	33,6
11.	9,2	—	17,8	=	—	8,6	73,9
12.	14,0	—	17,8	=	—	3,8	14,4
13.	12,6	—	17,8	=	—	5,2	27,0
14.	6,0	—	17,8	=		11,8	139,2
15.	14,2	—	17,8	=	—	3,6	12,9
16.	19,6	—	17,8	=		1,8	3,2
17.	13,8	—	17,8	=	—	4,0	16,0
18.	17,4	—	17,8	=	—	0,4	0,2
19.	19,4	—	17,8	=		1,6	2,6
20.	25,4	—	17,8	=		7,6	57,7
21.	16,4	—	17,8	=	—	1,4	1,9

2582,0

Summe der Quadrate : 2582,0

$n-1$: 20

$\sigma^2 = 2582,0 : 20 = 129,1$

$\sigma_1 = \sqrt{129,1}$

$\sigma_1 = \pm 11,3$.

Tab. 2

Linker Oberschenkel:

1.	14,5	—	21,3	=	—	6,8	46,2
2.	50,0	—	21,3	=		28,7	823,7
3.	12,8	—	21,3	=	—	8,5	72,3
4.	8,6	—	21,3	=	—	12,7	161,3

5.	16,6	—	21,3	=	—	4,7	22,1
6.	51,2	—	21,3	=	—	29,9	894,0
7.	4,4	—	21,3	=	—	16,9	285,6
8.	17,0	—	21,3	=	—	4,3	18,5
9.	50,0	—	21,3	=	—	28,7	823,7
10.	22,0	—	21,3	=	—	0,7	0,5
11.	42,8	—	21,3	=	—	21,5	462,2
12.	8,6	—	21,3	=	—	12,7	161,3
13.	22,6	—	21,3	=	—	1,3	1,7
14.	7,8	—	21,3	=	—	13,5	182,2
15.	9,6	—	21,3	=	—	11,7	136,9
16.	15,8	—	21,3	=	—	5,5	30,3
17.	19,0	—	21,3	=	—	2,3	5,3
18.	13,0	—	21,3	=	—	8,3	68,9
19.	27,0	—	21,3	=	—	5,7	37,5
20.	16,6	—	21,3	=	—	4,7	22,1
21.	18,9	—	21,3	=	—	2,7	7,3
							4263,6

Summe der Quadrate : 4263,6

n—1 : 20

$$\sigma^2_2 = 4263,6 : 20 = 213,2$$

$$\sigma_2 = \sqrt{213,2}$$

$$\sigma_2 = \pm 14,6.$$

Es war nun zu prüfen, ob die beiden Stichproben aus Tab. 1 aus demselben Kollektiv stammen konnten und ob die Mittelwerte M_1 und M_2 nur im Rahmen von Zufallsschwankungen voneinander abwichen oder ob ein echter Unterschied bestand.

Zur Prüfung dieser Frage wurde der mittlere Fehler der Mittelwerte

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{\sigma^2_1}{n_2} + \frac{\sigma^2_2}{n_1}} \quad (\text{b})$$

Da in dem zu prüfenden Fall $n_1 - n_2 = 21$ wurde damit

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{213}{21} + \frac{129}{21}} = \pm 4,0.$$

Der Fehlerbereich des Mittelwerts bei 20 Freiheitsgraden betrug 3,42 (tabellarisch abgelesen, S. Koller), der Zufallsbereich danach $3,42 \cdot 4,0 = 13,68$.

Die Differenz zwischen M_1 und M_2 war 3,5, sie war das 0,9-fache von $\sigma_{\text{Diff.}}$ und lag weit unter dem Wert von 13,68, wodurch zum Ausdruck kam, daß die Seitendifferenzen zwischen beiden Extremitäten noch im Zufallsbereich lagen.

Die Betrachtungen der Seitendifferenzen ergaben bei 12 der Probanden rechts einen schnelleren Abtransport des Depots, bei 8 Vp umgekehrte Verhältnisse, nur bei 1 Untersuchung war die Abtransportgeschwindigkeit an beiden Injektionsstellen gleich. Die prozentuale Abweichung von der schlechter resorbierenden Extremität war in beiden Untersuchungsreihen etwa gleich groß (63,9 bzw. 64,9, Tab. 3). Die mittlere prozentuale Abweichung der Seitendifferenzen war bei der ersten Gruppe (li > re) $\pm 20,0\%$, bei der zweiten (re > li) $\pm 16,8\%$. Zur Signifikanz einer medikamentös bedingten Durchblutungsänderung war demnach bei Forderung der 3σ -Grenze eine mittlere Abweichung der behandelten Extremität von etwa 50% erforderlich.

Tab. 3

Differenzen der HWZ im li und re Oberschenkel in % ausgedrückt. (Der höhere Wert wurde gleich 100% gesetzt).

li > re		re > li	
14,5	13,8 = 95,2%	24,6	8,6 = 34,9%
50,0	34,0 = 68,0%	9,0	4,4 = 48,8%
12,8	8,4 = 65,5%	58,0	50,0 = 86,2%
51,2	22,0 = 43,0%	14,0	8,6 = 61,4%
17,0	9,2 = 54,1%	14,2	9,6 = 67,6%
22,0	12,0 = 54,5%	19,6	15,8 = 80,6%
42,8	9,2 = 21,0%	17,4	13,0 = 74,7%
22,6	12,6 = 55,7%	25,4	16,6 = 65,3%
7,8	6,0 = 76,9%		
19,0	13,8 = 72,6%		
27,0	19,4 = 71,8%		
18,6	16,4 = 88,1%		
Durchschnitt 63,9%		Durchschnitt 64,9%	

$$\sigma_1^2 = 401,9$$

$$\sigma_2^2 = 282,2$$

$$\sigma_1 = \pm 20,0$$

$$\sigma_2 = \pm 16,8$$

Abtransportgeschwindigkeit li = re

$$16,6 \quad 16,6 = 100\%$$

B)

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Untersuchungsreihe nach Applikation eines Hyperämikums an eine Extremität (in 26 Fällen wurde Finalgon, in 4 Fällen Rubriment benutzt) fiel auf, daß trotz einer starken Hauthyperämie während des Versuchs die Mittelwerte bei der Muskeldurchblutung an der behandelten und unbehandelten Extremität fast gleich groß waren (17,8 ohne Hyperämikum, 17,5 mit Hyperämikum).

Tab. 4

Normale Vp mit Finalgon- oder Rubrimenteinreibung einer Extremität.

Oberschenkel ohne Einreibung		Oberschenkel mit Einreibung	
HWZ		HWZ	
1.	19,4	1.	13,0
2.	17,4	2.	10,4
3.	7,4	3.	6,4
4.	24,0	4.	14,0
5.	13,0	5.	11,0
6.	17,0	6.	11,0
7.	15,4	7.	16,4
8.	17,2	8.	9,6
9.	14,0	9.	16,0
10.	9,8	10.	12,4
11.	17,4	11.	66,0
12.	14,8	12.	12,6
13.	24,0	13.	12,8
14.	12,4	14.	9,6
15.	20,4	15.	6,6 R
16.	14,0	16.	10,2
17.	16,3	17.	12,4 R
18.	70,0	18.	8,4
19.	18,8	19.	16,0
20.	22,6	20.	11,0
21.	21,0	21.	11,2
22.	4,1	22.	15,3 R
23.	9,8	23.	64,0
24.	18,7	24.	20,0 R
25.	15,0	25.	40,0
26.	7,4	26.	10,8
27.	19,4	27.	40,5
28.	22,2	28.	22,2
29.	17,4	29.	9,8
30.	13,0	30.	5,4
533,3		525,0	
Mittelwert M_1 17,8		Mittelwert M_2 17,5	

Die Berechnung von σ (Formel a) ergab für die unbehandelte Extremität $\sigma_1 = 11,0$, bei der behandelten $\sigma_2 = 15,2$ (Tab. 5).

Tab. 5

Differenzen HWZ — M_1 und das Quadrat der Differenzen.

Oberschenkel ohne Einreibung:

1.	19,4	—	17,8	=	1,6	2,6
2.	17,4	—	17,8	=	—	0,2
3.	7,4	—	17,8	=	—	10,4
4.	24,0	—	17,8	=	6,2	38,4
5.	13,0	—	17,8	=	—	4,8
6.	17,0	—	17,8	=	—	0,8
7.	15,4	—	17,8	=	—	2,4
8.	17,2	—	17,8	=	—	0,6
9.	14,0	—	17,8	=	—	3,8
10.	9,8	—	17,8	=	—	8,0
11.	17,4	—	17,8	=	—	0,4
12.	14,8	—	17,8	=	—	3,0
13.	24,0	—	17,8	=	6,2	38,4
14.	12,4	—	17,8	=	—	5,4
15.	20,4	—	17,8	=	2,6	6,8
16.	14,0	—	17,8	=	—	3,8
17.	16,3	—	17,8	=	—	1,5
18.	70,0	—	17,8	=	52,2	2724,8
19.	18,8	—	17,8	=	1,0	1,0
20.	22,6	—	17,8	=	4,8	23,0
21.	21,0	—	17,8	=	3,2	10,2
22.	4,1	—	17,8	=	—	13,7
23.	9,8	—	17,8	=	—	8,0
24.	18,7	—	17,8	=	0,9	0,8
25.	15,0	—	17,8	=	—	2,8
26.	7,4	—	17,8	=	—	10,4
27.	19,4	—	17,8	=	1,6	2,6
28.	22,2	—	17,8	=	4,4	19,4
29.	17,4	—	17,8	=	—	0,4
30.	13,0	—	17,8	=	—	4,8

3530,6

Summe der Quadrate : 3530,6

 $n-1$: 29

$$\sigma_1^2 = 3530,6 : 29 = 121,8$$

$$\sigma_1 = \sqrt{121,8}$$

$$\sigma_1 = \pm 11,0.$$

Oberschenkel mit Einreibung:

1.	13,0	—	17,5	=	—	4,5	20,2
2.	10,4	—	17,5	=	—	7,1	50,4
3.	6,4	—	17,5	=	—	11,1	123,2
4.	14,0	—	17,5	=	—	3,5	12,3
5.	11,0	—	17,5	=	—	6,5	42,3
6.	11,0	—	17,5	=	—	6,5	42,3
7.	16,4	—	17,5	=	—	1,1	1,2
8.	9,6	—	17,5	=	—	7,9	62,4
9.	16,0	—	17,5	=	—	1,5	2,3
10.	12,4	—	17,5	=	—	5,1	26,0
11.	66,0	—	17,5	=	—	48,5	2352,2
12.	12,6	—	17,5	=	—	4,9	24,0
13.	12,8	—	17,5	=	—	4,7	22,1
14.	9,6	—	17,5	=	—	7,9	62,4
15.	6,6	—	17,5	=	—	10,9	118,8
16.	10,2	—	17,5	=	—	7,3	53,3
17.	12,4	—	17,5	=	—	5,1	26,0
18.	8,4	—	17,5	=	—	9,1	82,8
19.	16,0	—	17,5	=	—	1,5	2,3
20.	11,0	—	17,5	=	—	6,5	42,3
21.	11,2	—	17,5	=	—	6,3	39,7
22.	15,3	—	17,5	=	—	2,2	4,8
23.	64,0	—	17,5	=	—	46,5	2162,2
24.	20,0	—	17,5	=	—	2,5	6,3
25.	40,0	—	17,5	=	—	22,5	506,3
26.	10,8	—	17,5	=	—	6,7	44,9
27.	40,5	—	17,5	=	—	23,0	529,0
28.	22,2	—	17,5	=	—	4,7	22,1
29.	9,8	—	17,5	=	—	7,7	59,3
30.	5,4	—	17,5	=	—	12,1	146,4

6691,0

Summe der Quadrate : 6691,0

$n-1$: 29

$$\sigma^2_2 = 6691,0 : 29 = 230,7$$

$$\sigma_2 = \sqrt{230,7}$$

$$\sigma_2 = \pm 15,2.$$

Der mittlere Fehler der Mittelwerte betrug nach Formel (b)

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{121,8}{30} + \frac{230,7}{30}}$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \pm 3,29.$$

Der Zufallsbereich bei 29 Freiheitsgraden war damit

$$3,29 \cdot 3,28 = 10,79.$$

$M_1 - M_2 = 0,3$, nur das 0,09-fache von $\sigma_{\text{Diff.}}$.

Die beobachteten Seitendifferenzen aus dieser Untersuchungsreihe lagen daher ebenfalls noch im Zufallsbereich.

Die Auswertung der Seitendifferenzen ergab, daß bei 19 Vp nach Einreibung einer Extremität mit einem Hyperämikum an dieser eine Steigerung, bei 10 der Probanden eine Verminderung der Abtransportgeschwindigkeit des Radiojoddepots erfolgte, bei 1 Beobachtung war der Abtransport in beiden Extremitäten gleich groß. Die prozentuale Abweichung betrug beim verminderten Abtransport im Durchschnitt 57,6%, beim vermehrten 65,1% (zwischen li und re Extremität wurde bei der Zusammenzählung der Fälle kein Unterschied gemacht). Durch die Prozentzahl 65,1 beim vermehrten Abtransport kam zum Ausdruck, daß also die Zunahme der Abtransportgeschwindigkeit nach Einreibung mit einem Hyperämikum nur 34,9% betrug (der höhere Wert, in diesem Fall der schlechtere Abtransport wurde gleich 100% gesetzt). Mit diesem Wert war aber die 3 σ -Grenze von mindestens 50% für die Signifikanz einer medikamentös bedingten Durchblutungsänderung nicht erreicht (Tab. 6 und 7).

Tab. 6

Differenzen der HWZ in % ausgedrückt nach Einreibung einer Extremität mit einem Hyperämikum.

Verminderung der Abtransportgeschwindigkeit.

Oberschenkel mit Hyperämik. Oberschenkel ohne Hyperämik.

HWZ		HWZ	
1.	15,3	1.	4,1 = 26,8%
2.	64,0	2.	9,8 = 15,3%
3.	20,0	3.	18,7 = 93,5%
4.	40,0	4.	15,0 = 37,5%
5.	10,8	5.	7,4 = 68,5%
6.	40,5	6.	19,4 = 47,9%
7.	16,4	7.	15,4 = 93,9%
8.	16,0	8.	14,0 = 87,5%
9.	12,4	9.	9,8 = 79,0%
10.	66,0	10.	17,4 = 26,4%
		576,3%	
		Durchschnitt 57,6%	

Tab. 7

Steigerung der Abtransportgeschwindigkeit.

Oberschenkel mit Hyperämik.

Oberschenkel ohne Hyperämik.

HWZ		HWZ	
1.	9,8	1.	17,4 = 56,3%
2.	10,2	2.	14,0 = 72,9%
3.	12,4	3.	16,3 = 76,1%
4.	8,4	4.	70,0 = 12,0%
5.	16,0	5.	18,8 = 85,1%
6.	11,0	6.	22,6 = 48,7%
7.	11,2	7.	21,0 = 53,4%
8.	12,8	8.	24,0 = 53,3%
9.	9,6	9.	12,4 = 77,4%
10.	6,6	10.	20,4 = 32,4%
11.	12,6	11.	14,8 = 85,1%
12.	13,0	12.	19,4 = 67,0%
13.	10,4	13.	17,4 = 59,8%
14.	6,4	14.	7,4 = 86,5%
15.	14,0	15.	24,0 = 58,3%
16.	11,0	16.	13,0 = 84,6%
17.	11,0	17.	17,0 = 64,7%
18.	9,6	18.	17,2 = 55,8%
19.	5,4	19.	13,0 = 41,5%

1170,9%

Durchschnitt 65,1%

Abtransportgeschwindigkeit $re = li$

22,2

22,2 = 100%.

C)

Die Untersuchungen an Patienten mit Durchblutungsstörungen an einer unteren Extremität erfolgten in der gleichen Weise. Zunächst wurde eine Gruppe von 15 Vp ohne Applikation eines Hyperämikums untersucht. In einigen wenigen Fällen (siehe Patientenliste) bestanden dabei Durchblutungsstörungen an beiden unteren Extremitäten. Das nach dem klinischen Befund und den Angaben des Patienten vermutlich besser durchblutete Bein wurde bei der Auswertung der Ergebnisse in die Gruppe der gesunden Extremitäten eingereiht. Wie das Ergebnis zeigte, bestanden keine signifikanten Unterschiede in den HWZ der gesunden und kranken Extremität. Der Mittelwert der HWZ war an der gesunden Seite 11,8 gegenüber einem Mittelwert von 17,5 am durchblutungsgestörten Bein. Die mittlere Abweichung σ_1 (gesunde Seite) betrug 5,0; σ_2 (Durchblutungsstörung) war 8,7. Der mittlere Fehler $\sigma_{\text{Diff.}}$ wurde daraus nach Formel (b) mit 2,6 errechnet. Obwohl die Mittelwertsdifferenz $M_2 - M_1$ das 2,2-fache dieses

Werts betrug ($M_2 - M_1 = 5,7$), lag diese noch im Zufallsbereich, da dieser bei 14 Freiheitsgraden $2,6 \cdot 3,64 = 9,46$ war. Mit anderen Worten, auch bei Durchblutungsstörungen an einer Extremität waren in den vorgelegenen Fällen die Seitendifferenzen nicht statistisch zu sichern (Tab. 8).

Tab. 8

HWZ der Untersuchungen an Vp mit Durchblutungsstörungen an einer Extremität.

Gesunde Extremität

Erkrankte Extremität

HWZ		HWZ	
1.	14,6	1.	17,2
2.	8,4	2.	8,7
3.	13,0	3.	10,4
4.	10,8	4.	16,8
5.	9,8	5.	13,8
6.	9,6	6.	41,6
7.	7,0	7.	5,4
8.	24,0	8.	26,0
9.	6,4	9.	19,0
10.	5,2	10.	19,5
11.	16,0	11.	20,4
12.	12,8	12.	17,0
13.	16,6	13.	12,2
14.	7,0	14.	23,2
15.	15,1	15.	11,4

Mittelwert M_1 (gesunde Seite) 11,8

Mittelwert M_2 (erkrankte Seite) 17,5

Quadrat der Differenzen $HWZ - M_1 = 351,2$

$$\sigma_1 = \sqrt{\frac{351,2}{14}}$$

$$\sigma_1 = \pm 5,0$$

Quadrat der Differenzen $HWZ - M_2 = 1054,4$

$$\sigma_2 = \sqrt{\frac{1054,4}{14}}$$

$$\sigma_2 = \pm 8,7$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{75,3}{15} + \frac{25}{15}}$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \pm 2,6$$

$M_2 - M_1 = 5,7 = \text{das } 2,2\text{-fache von } \sigma_{\text{Diff.}}$

Die HWZ waren bei 4 der Probanden an der gesunden Extremität größer als an der erkrankten (Nr. 3; 7; 13; 15;). In einem dieser Fälle handelte es sich um eine Vp mit Durchblutungsstörungen an beiden Beinen, wobei die mutmaßlich besser durchblutete Extremität in die Gruppe der gesunden eingereiht wurde. Da diese Einreihung schon vor der Untersuchung auf Grund der Angaben des Patienten getroffen wurde, ist in diesem Fall infolge der subjektiven Beurteilung der Durchblutungsstörung durch den Patienten eine nicht entsprechende Einreihung möglich, auf die statistische Auswertung der HWZ hätte dies jedoch keinen ins Gewicht fallenden Einfluß (Nr. 7 der Patientenliste). Bei den übrigen 3 Untersuchungen lagen einseitige Erkrankungen vor.

D)

Es wurden nunmehr Versuche an Patienten mit Durchblutungsstörungen an einer unteren Extremität nach Einreibung dieses Beins mit einem Hyperämikum durchgeführt. Wie schon bei den entsprechenden Untersuchungen an normalen Vp offenbar wurde, bewirkte die Applikation eines Hyperämi kums auf die Haut keine signifikante Steigerung der Muskeldurchblutung. Der Mittelwert M_1 an der erkrankten Extremität (mit Einreibung) betrug 18,7 gegenüber $M_2 = 18,5$ an dem gesunden Bein (Tab. 9).

Tab. 9

HWZ der Untersuchungen an Vp mit Durchblutungsstörungen an einer unteren Extremität nach Einreibung des erkrankten Beins mit einem Hyperämikum.

Erkranktes Bein		Gesundes Bein
1.	13,6	3,4
2.	6,0	10,0
3.	34,6	15,6
4.	20,8	23,6
5.	13,0	23,6
6.	8,4	17,4
7.	13,6	16,2
8.	23,0	9,0
9.	21,6	17,4
10.	32,6	19,0
187,2		185,2
$M_1 = 18,7$		$M_2 = 18,5$

Das Quadrat der Differenzen des Mittelwerts von den HWZ war 829,2 bei M_1 .

$$\sigma_1 \text{ berechnet sich daraus } \sqrt{\frac{829,2}{9}} = \pm 9,6$$

Das Quadrat der Differenzen HWZ—M₂ ist 459,0

$$\sigma_2 = \sqrt{\frac{459,0}{9}} = \pm 7,1.$$

Der mittlere Fehler der Mittelwertsdifferenzen ist dann

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{92,1}{10} + \frac{51,0}{10}} \quad \text{Formel (b)}$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \pm 3,8.$$

Da M₁—M₂ = 0,2 weit unter dem für 9 Freiheitsgrade gültigen Zufallsbereich von 3,8 · 4,09 = 15,54 lag, waren die Differenzen der HWZ zwischen behandelter und unbehandelter Extremität auch bei dieser Gruppe nicht signifikant.

Bei 5 der Probanden fand sich nach Einreibung des durchblutungsgestörten Beins mit dem Hyperämikum eine Erhöhung der HWZ an dieser Seite, bei 5 eine Verminderung. Die prozentuale Auswertung der Seitendifferenzen bei dieser letzteren Gruppe ergab einen Mittelwert von 66,9%, d.h. die Durchblutung war um 33,1% besser (gegenüber 100% bei der schlechteren Durchblutung). Da für die Signifikanz einer medikamentös bedingten Durchblutungssteigerung aber mindestens 50% gefordert werden müssen, war mit Sicherheit nicht zu sagen, ob die vermehrte Durchblutung bei 5 Patienten dieser Gruppe auf die Wirkung des Hyperämikums zurückzuführen war, wenn man außerdem noch in Betracht zog, daß bei den anderen 5 Vp sogar eine Verschlechterung der Durchblutung nach Anwendung des Hyperämikums auftrat, die mit 50,4% gerade an der 3σ-Grenze lag und man damit annehmen mußte, daß beim durchblutungs-gestörten Bein der Gebrauch eines Hauthyperämikums sogar eine signifikante Verschlechterung der Muskeldurchblutung hervorrief (Tab. 10).

Tab. 10

Prozentuale Ausrechnung der Seitendifferenzen bei Vp mit Durchblutungsstörungen an einer Extremität nach deren Einreibung mit einem Hyperämikum.

Steigerung der Durchblutung			Verminderung der Durchblutung		
Erkr.	Extr.	Gesunde Extr.	Erkr.	Extr.	Gesunde Extr.
1.	6,0	10,0 = 60,0%	1.	13,6	3,4 = 25,0%
2.	20,8	23,6 = 88,1%	2.	34,6	15,6 = 45,1%
3.	13,0	23,6 = 55,1%	3.	23,0	9,0 = 39,1%
4.	8,4	17,4 = 48,2%	4.	21,6	17,4 = 80,5%
5.	13,6	16,2 = 83,3%	5.	32,6	19,0 = 58,2%
334,7%			247,9%		

Durchschnitt bei Steigerung der Durchblutung =

$$= 334,7 : 5$$

$$= 66,9\%$$

Die Durchblutung war um $(100 - 66,9)\%$ besser

$$= 33,1\%.$$

Durchschnitt bei Verminderung der Durchblutung =

$$= 247,9 : 5$$

$$= 49,6\%$$

Die Durchblutung war um $(100 - 49,6)\%$ schlechter = 50,4%.

E)

Die Versuche mit den Komponenten des Finalgons (Nonylsäurevanillylamid und Nikotinsäure- β -butoxyaethylester) wurden an 10 gesunden Vp durchgeführt, wobei erst eine Extremität mit der einen Komponente eingerieben und die HWZ bestimmt wurde, im Anschluß daran wurde die kontralaterale Seite mit der zweiten Komponente eingerieben und die HWZ bestimmt. Die Hautrötung war beim Nikotinsäure- β -butoxyaethylester gewöhnlich wesentlich intensiver als beim Nonylsäurevanillylamid.

Tab. 11 zeigt die HWZ in den beiden Gruppen.

Tab. 11

Nonyls.-Einreibung		Nikotinsäure-Einreibung	
	HWZ		HWZ
1.	29,0		17,4
2.	24,4		17,2
3.	16,8		13,0
4.	14,0		22,8
5.	18,4		9,6
6.	22,2		11,0
7.	27,2		38,0
8.	7,8		9,4
9.	25,0		17,8
10.	11,8		12,2
	196,6		168,4

$$M_1 = 196,6 : 10$$

$$= 19,7$$

$$M_2 = 168,4 : 10$$

$$= 16,8$$

Das Quadrat der Differenzen $HWZ - M_1$ beträgt 445,9

$$\sigma_1 \text{ berechnet sich hieraus als } \sqrt{\frac{445,9}{9}}$$

$$\sigma_1 = \pm 7,0.$$

Das Quadrat der Differenzen bei M_2 beträgt 662,8,

$$\sigma_2 = \sqrt{\frac{662,8}{9}}$$

$$\sigma_2 = \pm 8,6.$$

Zog man zur Vergleichsmöglichkeit dieser Werte mit den Ergebnissen einer unbehandelten Gruppe einen Mittelwert und das entsprechende Sigma aus der Gruppe A) heran — was ja wohl geschehen konnte, da es sich bei beiden Untersuchungsreihen um gesunde Vp handelte — so erhielt man bei Wahl des Mittelwerts 21,3 und σ 14,6 für $M_1 - M_2 =$

$$= 21,3 - 19,7 = 1,6.$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{213,2}{9} + \frac{49,0}{20}}$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{23,7 + 2,45} \\ = \pm 5,1.$$

$M_1 - M_2$ ist das 0,31-fache dieses Werts, bei m Freiheitsgraden (m ist in diesem Falle $n_1 + n_2 - 2 = 28$) ist der Zufallsbereich das 3,28-fache des mittleren Fehlers,

$$= 5,1 \cdot 3,28$$

$$= 16,73.$$

Für den Mittelwert bei Nikotins.-Applikation (16,8) erhält man analog

$$M_1 - M_2 = 4,5$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{213,2}{9} + \frac{73,6}{20}}$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{27,38} \\ = \pm 5,25.$$

$M_1 - M_2$ ist damit das 0,85-fache von $\sigma_{\text{Diff.}}$, der Zufallsbereich betrug hier $5,25 \cdot 3,28 = 17,22$.

Wie schon nach den Ergebnissen bei Gruppe B) zu erwarten war, traten nach Einreibung mit den Komponenten des Finalgons ebenfalls keine signifikanten Durchblutungsänderungen auf.

Beim Vergleich der beiden HWZ-Gruppen aus Tab. 11 (eine Extremität mit Nonyls.-, die kontralaterale mit Nikotins.-Einreibung) ergab sich für die Mittelwertsdifferenz

$$M_1 - M_2 = 19,7 - 16,8 = 2,9.$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{4,95 + 7,36} = \sqrt{12,31}$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \pm 3,5.$$

Die Mittelwertsdifferenz war das 0,82-fache von $\sigma_{\text{Diff.}}$. Der Zufallsbereich bei 9 Freiheitsgraden betrug aber das 4,09-fache von $\sigma_{\text{Diff.}} = 4,09 \cdot 3,5 = 14,32$. d.h. zwischen den Durchblutungsgrößen bei Nonyls.- und Nikotins.-Einreibung bestanden keine signifikanten Unterschiede.

F)

Für die Beurteilung einer Muskeldurchblutungsänderung nach vorausgegangener Bewegung wurde bei 6 Probanden folgende Versuchsanordnung getroffen: In ausgeruhter, frischer körperlicher Verfassung erfolgte die Bestimmung der HWZ in dem einen Oberschenkel nach der daran angeschlossenen Bewegung wurde die HWZ in der kontralateralen Seite festgestellt. Die Bewegung bestand bei 4 Vp in 30 Kniebeugen, bei 1 Versuch in einem 1500 m-Lauf und beim letzten wurde die HWZ nach einem 90 Minuten währenden Fußballspiel bestimmt. Aus Tab. 12 sind die HWZ vor und nach Bewegung ersichtlich. Bei 5 der Probanden trat nach Bewegung eine Steigerung, bei 1 Vp eine Verminderung der Muskeldurchblutung ein.

Tab. 12

HWZ vor Bewegung		HWZ nach Bewegung	
1.	13,0	1.	11,2
2.	15,0	2.	7,0
3.	8,2	3.	13,0
4.	13,8	4.	9,6
5.	17,4	5.	3,4
6.	13,0	6.	12,0
	80,4		56,2

$$M_1 = 80,4 : 6 = 13,4$$

$$M_2 = 56,2 : 6 = 9,4$$

Das Quadrat der Differenzen $HWZ - M_1$ betrug danach 46,2.

$$\sigma_1 = \sqrt{\frac{46,2}{5}}$$

$$\sigma_1 = \pm 3,0.$$

Mit dem Mittelwert M_2 errechnete sich das Quadrat der Differenzen auf 64,9.

$$\sigma_2 = \sqrt{\frac{64,9}{5}} = \pm 3,6.$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} \text{ war dann } \sqrt{\frac{9,2}{6} + \frac{12,8}{6}} = \sqrt{3,6} = \pm 1,9.$$

Da $M_1 - M_2 = 4,0$, war die Mittelwertsdifferenz das 2,1-fache von $\sigma_{\text{Diff.}}$. Bei 5 Freiheitsgraden beträgt der Zufallsbereich das 5,51-fache des mittleren Fehlers $= 1,9 \cdot 5,51 = 10,5$. Es bestanden danach also auch nach Bewegung keine signifikanten Unterschiede gegenüber der normalen Durchblutungsgröße.

G)

Als letztes wurden Versuche durchgeführt, bei denen beide in den bisherigen Untersuchungen zur Verwendung gekommenen Möglichkeiten zur Muskeldurchblutungsänderung — lokale Anwendung eines Hyperämikums und Bewegung — gleichzeitig zur Anwendung kamen. Die Bewegung bestand in zwanzigmaligen Extendieren beider Unterschenkel bis zur Waagrechten. Während im sofortigen Anschluß daran an der einen Extremität die HWZ bestimmt wurde, erfolgte an der kontralateralen Seite eine Einreibung mit Finalgon, die Bestimmung der HWZ an dieser Seite erfolgte nach Ablauf des ersten Versuchs. Wie die Ergebnisse zeigten, war bei 7 von 10 Vp nach zusätzlicher Finalgonapplikation eine gebesserte Muskeldurchblutung, bei 3 Vp eine Verminderung gegenüber der nach einfacher Bewegung festgestellten zu beobachten (Tab. 13).

Tab. 13

HWZ nach Bewegung		HWZ nach Bewegung und Finalgon	
1.	15,7		7,5
2.	24,0		11,4
3.	11,6		9,2
4.	21,6		6,6
5.	6,6		4,8
6.	20,0		11,6
7.	15,6		12,8
8.	6,5		8,8
9.	8,7		9,4
10.	7,4		12,0
	138,3		94,1

$$M_1 = 138,3 : 10 = 13,8$$

$$M_2 = 94,1 : 10 = 9,4$$

Das Quadrat der Differenzen $HWZ - M_1$ war 399,5.

$$\sigma_1 = \sqrt{\frac{399,5}{9}} = \sqrt{44,4}$$

$$\sigma_1 = \pm 6,7.$$

Das Quadrat der Differenzen $HWZ - M_2$ betrug 60,3.

$$\sigma_2 = \sqrt{\frac{60,3}{9}} = \sqrt{6,7}$$

$$\sigma_2 = \pm 2,6.$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} \text{ berechnete sich hieraus als } \sqrt{\frac{44,4}{10} + \frac{6,7}{10}}$$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{5,11} \\ = \pm 2,25.$$

$M_1 - M_2 = 4,4$, somit der 1,96-fache Betrag von $\sigma_{\text{Diff.}}$.

Der Zufallsbereich bei 9 Freiheitsgraden betrug das 4,09-fache von 2,25 = 9,2, womit erwiesen war, daß auch bei dieser letzten Gruppe keine Signifikanz der Seitendifferenzen bestand.

Diskussion

Wie schon in der Methodik erwähnt wurde, wiesen die mit Hilfe des Radiojod-Tests gewonnenen Abfallskurven (HWZ) hinsichtlich der Initial- und Terminalphase verschiedene Besonderheiten auf, die zunächst zu besprechen sind. In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuchen konnten vier Möglichkeiten des Beginns der Abfallskurve festgestellt werden:

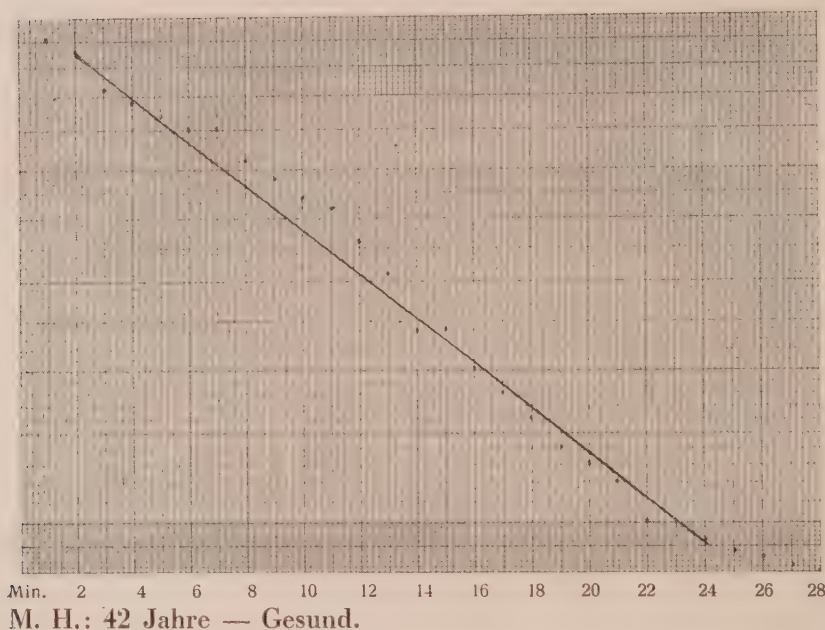
1. Das exponentielle Fließgleichgewicht stellte sich schon nach der ersten Minute ein und die Kurve fiel vom Anfang bis zum Beginn der Terminalphase gleichmäßig ab.
2. Es traten gleich hohe Impulszahlen während der ersten 3—4 Minuten auf und dann erfolgte der Übergang in das gleichmäßig abfallende Mittelstück der Kurve.
3. Es erfolgte zunächst ein einige Minuten anhaltender steiler Abfall mit anschließendem weniger steilen, gleichmäßig verlaufendem Mittelstück.
4. Anstieg der Impulszahlen während der ersten zwei Minuten, dann Übergang in das exponentielle Fließgleichgewicht mit linearem Abfall.

Abb. 3 zeigt die erste dieser vier Möglichkeiten. Es handelt sich dabei um die Abnahme des Radiojod-Depots bei einer gesunden Vp. Hinsichtlich der Verwertung der einzelnen Impulszahlen für die Einzeichnung der Abfallsgeraden brauchten bis auf die Terminalphase keine Einschränkungen gemacht zu werden. Bei allen Versuchen, die diese Art der Initialphase zeigten, bestand von Anfang an das exponentielle Fließgleichgewicht und die Gerade fiel nach den jeweils bestehenden physiologischen Verhältnissen der Vp bei der Resorption innerhalb der Variationsbreite ab.

Abb. 3: Gleichmäßiger Abfall von Beginn des Versuchs.

HWZ = 7,4.

Linker Oberschenkel.



Die zweite Art der Initialphase — gleich hohe Impulszahlen während der ersten Minuten — besagte, daß das Radiojod-Depot während dieser Zeitspanne keine Volumverminderung und damit keine Abnahme der Strahlungsintensität erlitten hatte, der Abtransport mußte also völlig unterbrochen gewesen sein. Kety (3) und Eichler (10) zeigten, daß eine vollständige temporäre Unterbrechung der arteriellen Durchblutung mit Hilfe eines Tourniquets während eines Versuchsablaufs das gleiche Phänomen hervorrief, die Impulszahlen blieben für die Zeit der Unterbrechung immer auf gleicher Höhe. Es ist anzunehmen, daß auch für die Entstehung dieser zweiten Art der Initialphase eine völlige Unterbrechung des Abflusses ursächlich war, durch die Injektion des Radiojod-Depots in den Muskel trat zunächst eine lokale Druckerhöhung im Gewebe auf, die eine Kompression der Capillaren in der Umgebung des Depots hervorrief und damit den Abtransport des Depots unmöglich machte (Abb. S. 9).

Bei der Initialphase mit steilem Abfall während der ersten Minuten (Abb. S. 9) war denkbar, daß trotz aller erforderlichen Vorsicht beim Einstich für die Injektion des Depots ein kleines

Gefäß in Depotnähe verletzt wurde und hierdurch ein Teil des Depots in den ersten Minuten schnell abtransportiert wurde, während der Rest nach Verminderung des lokalen Drucks und Verschließung des verletzten Gefäßes durch benachbartes Gewebe durch die Capillaren resorbiert wurde. Die Häufigkeit dieses Anfangsphänomens in den vorliegenden Versuchsreihen machte aber die Annahme, daß hier jeweils ein kleines Gefäß verletzt worden sei, nicht wahrscheinlich. Es war daher für die Entstehung dieses Anfangsphänomens ein ganz anderer Grund anzunehmen, für dessen Erklärung aber einige geometrische Überlegungen vorausgeschickt werden müssen.

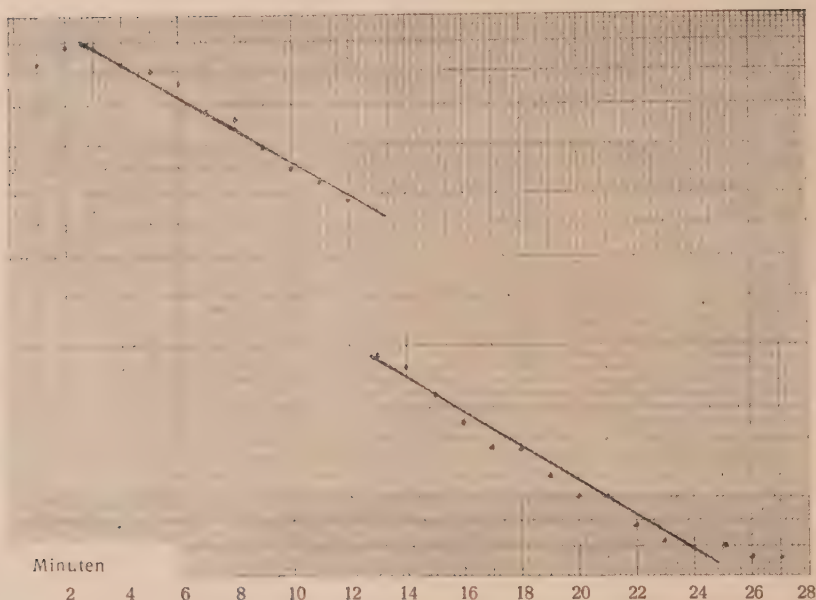
Wie Eichler (10) schon früher erwähnte, wird bei der Radio-Isotopenmethode nur ein geringer Bruchteil der gesamten injizierten Aktivität durch das Zählrohr gemessen, nach der von

ihm angegebenen Formel
$$\frac{F}{4r^2}$$

nur der hiermit errechnete Teil, wobei F die Zählrohrfenstergröße und r den Abstand Zählrohr-Depot ausdrückt. Wenn man das gesamte Depot theoretisch sich in einem Punkt vereinigt dachte, so wäre r für alle auf das Zählrohr gerichteten Strahlen gleich groß gewesen, d. h., in diesem Falle würde das Zählrohr von der größtmöglichen Impulszahl getroffen worden sein. Da nicht anzunehmen war, daß das Depot sich in exakter Kugelform im Muskel befand, sondern sich flächenhaft ausbreitete oder zwischen den Muskelfasern sich verteilte, wurde der Abstand r für viele ausgestrahlten Impulse größer als der Abstand, der mit der senkrechten Injektionstiefe für das Depot angegeben war. Bei Zunahme von r verkleinert sich aber der Wert des oben angegebenen Bruches, es müssen also weniger Strahlen das Zählrohr getroffen haben. Bei der in einem großen Teil der vorliegenden Versuche beobachteten steil abfallenden Initialphase lag also durchaus keine erhöhte Resorption vor, sondern es handelte sich um eine in den ersten Minuten erfolgte Ausbreitung des Depots, wodurch nach dem oben dargelegten eine Verminderung der das Zählrohr treffenden Impulse entstand.

Für diese Erklärung sprach auch die in einigen wenigen Versuchen gemachte Beobachtung, daß die Mittelphase der Resorption, nachdem schon das exponentielle Fließgleichgewicht eingetreten war, für die Zeit von einer Minute einen steilen Abfall zeigte, die Kurve also einen Knick bekam, um dann mit dem ursprünglichen Neigungswinkel wieder weiter zu verlaufen, also nur parallel verschoben wurde (Abb. 4). Die Erklärung hierfür war sicher auch nicht in einer plötzlich gesteigerten Resorption

Abb. 4: Parallelverschiebung der Kurve.
Linker Oberschenkel.
HWZ = 8,2.

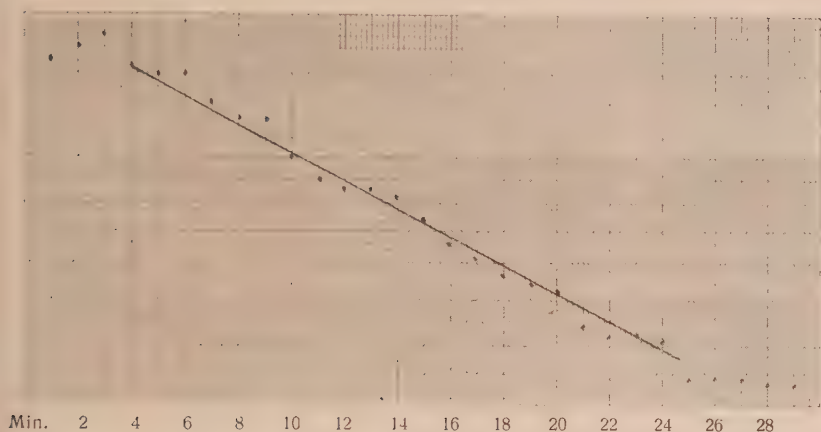


B. W.: Gesund.

zu suchen, da diese in einem so kurzen Zeitraum von einer Minute nicht zur vorherigen Resorptionsgröße zurückgekehrt wäre, vielmehr war anzunehmen, daß ein Teil des Depots durch plötzliche weitere Ausbreitung außerhalb des Zählrohrbereichs gelangte und die Aktivität um diesen Teil abnahm, während die Resorptionsgröße unverändert blieb, die Kurve nur parallel verschoben wurde.

Als vierte Art der Initialphase wurde ein Anstieg der Impulszahlen beobachtet (Abb. 5), der aber nie über einen Zeitraum von 3 Minuten hinausging, in den weitaus meisten Fällen war eine derartige Zunahme nur nach der ersten abgelesenen Impulszahl festzustellen. Zahlenmäßig trat dieses Phänomen gegenüber den drei anderen möglichen Initialphasen stark zurück. Munding (15) erwähnte schon in seinem Bericht das Vorkommen eines derartigen Anstiegs, in der amerikanischen Literatur ist er unter dem Namen „spreading effect“ bekannt. Als Erklärung führte Munding an, daß durch Ausbreitung des Depots nach der Injektion veränderte geometrische Beziehungen zum Zählrohr bestünden, die diesen Anstieg bewirken würden. Eine Aus-

Abb. 5: Anstieg der Impulszahlen in den ersten 3 Minuten.
 Linker Oberschenkel.
 $HWZ = 10,4$.



Sch. L.: 28 Jahre — Durchblut.-Störung Li Ob.-Sch. u. Unt.-Sch.

breitung führt aber zu keiner Erhöhung der das Zählrohr treffenden Impulse, nur eine Oberflächenverminderung kann dies bewirken. Als Erklärung für diesen Effekt kann nur angenommen werden, daß das zunächst mehr flächenhafte Depot durch seinen Druck auf das umgebende Gewebe eine kurzdauernde Kontraktion der umgebenden Muskelfasern auslöste und damit eine Zusammendrängung des Depots zur angenäherten Kugelform erfolgte, wobei nicht das Volumen des Depots geändert wurde, sondern nur seine räumliche Anordnung, d.h. die an der Peripherie des zunächst flächenhaften Depots gelegenen Anteile gelangten näher zum Zählrohr, der Abstand r wurde kleiner und die Impulszahlen mußten gemäß den im vorhergehenden Abschnitt geführten Überlegungen an Größe zunehmen.

Die Terminalphase zeigte bei fast allen Untersuchungen einen charakteristischen Verlauf, sie wurde gegenüber dem Mittelstück der Kurve allmählich flacher und näherte sich immer mehr einem horizontalen Verlauf, je länger der Versuch zeitlich ausgedehnt wurde. Der Beginn dieser Phase war meist in der 20.—25. Minute. Als Ursache führte Eichler(10) an, daß mit Beginn der Terminalphase eine Resorption der verwendeten Isotope durch das lokale Gewebe stattgefunden habe, wodurch der weitere Abtransport sehr verzögert werden würde. Er konnte zeigen, daß eine Injektion von 0,1 cem radioaktiven Natriums in die Großzehe noch am nächsten Tage eine deutliche Menge des

Depots zeigte. Dieser Auffassung stehen aber die Untersuchungsergebnisse von Prentice (8) gegenüber, der am isolierten Extremitätenmuskel vom Hund ein Depot von Na^{24} injizierte und mit dem Beginn der Durchblutung 70—85 Minuten wartete. Die dann gewonnenen Clearancekurven zeigten gegenüber denen mit sofortiger Durchblutung gewonnenen keine wesentlichen Unterschiede, das Gewebe konnte sich also während der Wartezeit nicht mit der Isotope beladen haben. Es ist wahrscheinlich, daß für die Entstehung dieser Terminalphase mehrere Faktoren ursächlich waren, möglicherweise spielte auch die Volumenabnahme des Depots durch den Abtransport unter eine kritische Größe eine Rolle, daß unterhalb dieser Größe der Abtransport nur noch sehr langsam erfolgte.

Von Bedeutung für das Zustandekommen dieser Terminalphase könnte auch die Verminderung der Konzentration der gelösten Isotopenverbindung nach genügend langer Dauer des Versuchs gewesen sein, wobei durch die damit verbundene Verminderung des Konzentrationsgefälles Depot-Blut eine verzögerte Diffusion der radioaktiven Verbindung bedingt war. Für die Bestimmung der biologischen Halbwertszeit durften jedenfalls die verschiedenen Initialphasen und die Terminalphase nicht mit verwendet werden, da sonst Kurven entstanden wären, die die Durchströmungsverhältnisse im Muskel falsch aufgezeigt hätten.

Die für die Auswertung in Frage gekommene Mittelstrecke zeigte fast immer einen gleichmäßigen Abfall, einzelne Impulszahlen wichen nur geringgradig von der Geraden ab. Der gleichmäßige Abfall erstreckte sich über einen Zeitraum von 15—20 Minuten. Während dieser Zeit bestand das exponentielle Fließgleichgewicht, das durch die jeweils herrschenden physiologisch-anatomischen Verhältnisse im peripheren terminalen Stromgebiet bestimmt wurde. Es ist aber zu betonen, daß nur durch die Einzeichnung aller einzelnen Minutenimpulszahlen — genauere Ergebnisse werden natürlich durch noch kürzere Zeitintervalle erhalten — das wirkliche Bild der Resorption wiedergegeben wird. Es war nicht angängig, nur die erste und letzte Impulszahl zu verwenden, wie dies bei den Versuchen von Pabst (11) geschah. So würde z. B. eine Parallelverschiebung der Abfallskurve, wie früher beschrieben, bei alleiniger Verwendung von Anfangs- und Endpunkt des Versuchsablaufs schon ein falsches Ergebnis zeitigen.

Von verschiedenen Seiten wurden gegen die Brauchbarkeit der Radio-Isotopenmethode Einwände erhoben wegen Fehler, die durch mangelhafte Injektionstechnik und dadurch bedingten Lageveränderungen des Depots entstehen würden. Mundin-

ger (15) führte an, daß ein Teil des Depots zurückfließen oder sogar auf die Haut austreten könne. Es ist klar, daß durch einen auf die Haut ausgetretenen und während des ganzen Versuchs sich hier befindlichen Teil des Depots eine Kurve entstehen würde, die die Strömungsverhältnisse im Endstromgebiet nicht richtig zur Darstellung brächte, doch ließ sich diese Fehlerquelle in den vorliegenden Versuchen durch sorgfältige Beobachtung der Injektionsstelle nach der Injektion des Depots und Entfernung eines unter Umständen ausgetretenen Teils der radioaktiven Lösung leicht vermeiden. Bei einem Reflux lediglich innerhalb des Stichkanals würde der Neigungswinkel der Abfallsgeraden kaum verändert, es könnte nur wieder eine Parallelverschiebung auftreten, die dadurch bedingt gewesen wäre, daß sich der im Stichkanal befindliche kleine Teil des Depots näher am Zählrohr befunden hätte, wodurch ein Anstieg der Impulszahlenwerte entstanden wäre, die jedoch dann auch, gemäß dem Fließgleichgewicht einen gleichmäßigen Abtransport erfahren hätten. Die Möglichkeit einer Änderung der Abfallsgeraden war nur in dem Augenblick in Betracht zu ziehen, wenn der Rückfluß eines Teils des Depots sich bis in das Subkutangewebe und in die Haut erstreckt hätte. Da hinsichtlich der Haut- und Muskeldurchströmungsgeschwindigkeit oft große Unterschiede, ja sogar gegensätzliche Verhältnisse bestehen, wäre denkbar, daß z.B. bei einem schnelleren Abtransport in der Haut die Abfallsgerade steiler werden würde, als der Muskeldurchblutung entspräche. Es ist aber zu bedenken, daß der sich im Stichkanal im Subkutangewebe und der Haut sich befindliche Teil des Depots sehr gering wäre und durch seinen schnelleren oder verzögerten Abtransport den Neigungswinkel der Geraden wahrscheinlich nicht sehr beeinflussen würde. Im übrigen ist dieser Fehler bei allen anderen Methoden der peripheren Muskeldurchblutungsmessung zu finden, bei denen keine getrennte Messung der Haut- und Muskeldurchblutung durchgeführt werden kann, fällt hier viel stärker ins Gewicht und muß mit einkalkuliert werden, während bei der Radio-Isotopenmethode diese Fehlerquelle aus den oben geführten Überlegungen heraus nicht so sehr beachtet zu werden braucht.

Es ist notwendig, einmal den Weg, auf dem der Abtransport des Radiojod-Depots erfolgt, zum anderen die mutmaßlich die Resorption beeinflussenden Faktoren zu betrachten.

Es ist sicher, daß der Abtransport eines intramuskulär gesetzten Radiojod-Depots von der Funktion der jeweiligen Kreislaufverhältnisse abhängig ist. Der Kreislauf wird heute als ein komplexes Geschehen aufgefaßt, bei dem einmal Herz, Arterien, Capillaren und Venen zu einer Arbeitseinheit zusammengefaßt

sind, als feststehend darf aber auch die Beteiligung des vegetativen Nervensystems angesehen werden, wofür u. a. die Ergebnisse der Sympathicusoperationen sprechen. Der die gesamte Kreislaufleistung bestimmende Faktor ist der Blutbedarf der Gewebe. Unter normalen Verhältnissen wird die Kreislaufleistung von der Peripherie aus gesteuert, wobei die in den Organen oder den Muskeln bei vermehrter Leistung gebildeten Stoffwechselprodukte als chemischer Reiz wirken, der Nutritionsreflex. Sie bewirken eine Erweiterung und hauptsächlich Öffnung von in Ruhe geschlossenen Capillaren während andererseits die erst in den letzten Jahren genauer erforschten arterio-venösen Anastomosen, die in Ruhe einen großen Teil des Blutes unter Umgehung der Capillaren in die Venolen leiten, geschlossen werden. Bei der Beteiligung der Gefäße der Extremitäten an Reaktionen des peripheren Kreislaufs auf blutdruckregelnde Impulse treten hauptsächlich die kleinen Arterien, Arteriolen und arterio-venösen Anastomosen durch Erweiterung oder Verengung und durch zusätzliche Eröffnung in Tätigkeit, die Steuerung erfolgt über die vasomotorischen Nerven. Unterstützt wird die Tätigkeit der Vasomotoren durch die gleichzeitige Ausschüttung von Hormonen, z. B. Adrenalin. Die Steuerung des gesamten Systems geht über Reflexbahnen (Akzelerans als fördernde, Depressor- und Carotis-Sinusreflex als hemmende Bahnen), die Koordination erfolgt in vegetativen Zentren in der Medulla oblongata und im Hirnstamm.

Außer diesen beiden Formen der Steuerung — durch die Stoffwechselprodukte bei der Organ- und Muskeltätigkeit und nervöse Steuerung — ist für die Gefäße der Extremitäten eine dritte Möglichkeit von Bedeutung, nämlich durch die Temperatur. Bei der Abkühlung ziehen sich die Gefäße zusammen, die Reaktion der Gefäße auf Temperatureinwirkungen ist unmittelbar. Für die Funktionsprüfung der Durchblutungsverhältnisse einer Extremität war deshalb deren Temperatur zu berücksichtigen und zu kontrollieren. Bei der Durchführung der vorliegenden Versuche wurde diesem Punkt Rechnung getragen, alle Untersuchungen wurden in geheizten Räumen bei möglichst konstanter Temperatur durchgeführt.

Es ist heute bekannt, daß neben diesen Steuerungsvorgängen auch psycho-vegetative Reaktionen eine Rolle spielen, besonders bei vegetativ Labilen. Mündinger (15) wies in seiner Veröffentlichung auf die Möglichkeit einer Störung des Resorptionsablaufs durch affektive Einflüsse hin (z. B. die Angst vor dem Einstich, wobei es zu einer kurzdauernden Kontraktion kommen kann).

Die Hauptrolle bei der Resorption eines intramuskulär gesetzten Radiojod-Depots spielen vom gesamten Kreislaufsystem die physiologischen und anatomischen Verhältnisse im terminalen Stromgebiet. Die Resorption erfolgt am venösen Schenkel der Capillare und ist somit einmal abhängig vom hydrodynamischen Blutdruck im arteriellen Capillarschenkel, der als austreibende Kraft für das extracelluläre Flüssigkeitsvolumen in Frage kommt, zum anderen vom onkotischen Druck und den Permeabilitätsverhältnissen im venösen Schenkel. In Erwägung zu ziehen wäre auch der lymphatische Abfluß, wie jedoch P. W. Stone und W. P. Miller (17), die die Rolle der Lymphgefäße bei der Clearance von radioaktiven Natrium im Gastrocnemius von Hunden erforschten, zeigen konnten, spielen diese keine wichtige Rolle in der Mobilisation und Fortbewegung des Depots, ungefähr nur 1,1% des gesamten Depots werden auf diesem Wege abtransportiert. Zu den gleichen Ergebnissen kam auch Walder (9), er wies darauf hin, daß diese Ergebnisse mit der allgemeinen Anschauung übereinstimmen, daß niedermolekulare Substanzen auf dem Blutweg abtransportiert werden.

Wie schon gesagt wurde, muß man den Vorgang der Resorption eines Radiojod-Depots von mehreren Faktoren abhängig machen, eine Änderung auch nur eines Faktors müßte auch eine Änderung der Resorptionsgröße zur Folge haben. Hier bestehen aber noch ungeklärte Tatsachen, eine Verminderung des arteriellen Zuflusses z.B. hat nicht immer auch eine Herabsetzung des Resorptionsumfangs im Gefolge, wie dies aus den Ergebnissen der Untersuchungen an Vp mit peripheren Durchblutungsstörungen hervorging (siehe Seite 19). Die Anschauung aber, daß die Permeabilitätsverhältnisse im venösen Capillarschenkel allein die Resorptionsgröße bestimmen, läßt sich nicht aufrecht erhalten. Wenn man die Resorption der Radiojodlösung nur von der wirksamen Austauschfläche der Capillaren abhängig machen wollte, müßte jeder Zunahme dieser Austauschfläche eine adäquate Zunahme des Resorptionsumfangs entsprechen. Jerrard (18) zeigte, daß die Ausdehnungsfähigkeit der Capillaren oberhalb eines kritischen Druckes weniger als 0,2% pro mm Quecksilber beträgt - nach Burton (19) ist der kritische Druck der Durchströmungsdruck, unterhalb dem der periphere Gefäßwiderstand nicht mehr konstant bleibt. Er liegt unterhalb der unteren Grenze des normalen physiologischen Blutdrucks. - Eine Zunahme der wirksamen capillaren Austauschfläche von 0,18% müßte also auch eine Zunahme der Clearancegröße um 0,18% bedingen. Walder (9) konnte aber zeigen, daß die tatsächliche Zunahme der Clearance bei Erhöhung des Drucks um 1 mm Quecksilber 10% beträgt. Nicht die Ausdeh-

nungsmöglichkeit der Capillaren ist als wesentlicher Faktor für eine Durchblutungssteigerung anzusehen, sondern die Vergrößerung der wirksamen Austauschfläche durch Eröffnung von im Ruhestand geschlossenen Capillaren. Aus der Physiologie ist bekannt, daß durch die Eröffnung derartiger Capillaren die wirksame Austauschfläche auf das 250-fache gesteigert werden kann.

A. Neumayer (20) schrieb der Permeabilität die Hauptrolle bei der Gewebesclearance zu. Er konnte nachweisen, daß durch intra-arterielle Applikation von Hyaluronidase eine Steigerung der Permeabilität der Capillaren herbeigeführt wurde, bedingt durch Eiweißaustritt ins Gewebe. In seinen Versuchen wurde der Ablauf der Clearance nach vorheriger Gabe von Hyaluronidase verzögert. Änderungen der kolloidchemischen Verhältnisse im venösen Capillarschenkel durch Eiweißaustritt führen sicher zu einer Verzögerung, sowohl hinsichtlich der Rückresorption der im arteriellen Schenkel ausgetriebenen Flüssigkeitsmenge als auch von injizierten Lösungen. Der Beweis für das Auftreten einer Permeabilitätsänderung in den Capillaren kann aber mit dem Radiojodtest allein nicht erbracht werden, da die Resorption im terminalen Gefäßgebiet durch die gleichzeitige Wirkung aller in Frage kommender Faktoren bestimmt wird. Mit der Radio-Isotopenmethode wird die Beurteilung der Durchblutungsgröße in einem bestimmten Zeitabschnitt ermöglicht, welcher Faktor aber im Augenblick daran maßgeblich beteiligt ist, wird nicht offenbar. Der große Variationsbereich der HWZ, der sich zwischen den einzelnen V_p , nach Reese (6;7) sogar bei der gleichen V_p bei verschiedenen Messungszeiten aufzeigen ließ, ist sicher auf die variierende Beteiligung der einzelnen Faktoren an der Bildung der in einem bestimmten Zeitpunkt gültigen Durchblutungsgröße zurückzuführen. Es wäre sonst nicht möglich, daß z. B. bei einer einseitigen Thrombophlebitis an der erkrankten Extremität eine bessere Durchblutung zu messen war als an der gesunden oder daß die HWZ bei Normalpersonen und solchen mit peripheren Durchblutungsstörungen so weit ineinander übergriffen, so daß sich keine genaue Abgrenzung aufzeigen ließ.

Für die Beurteilung der Radiojodresorptionsmethode bei V_p mit Durchblutungsstörungen an Extremitäten war nötig, zunächst festzustellen, ob ein bestimmtes HWZ-Intervall bei gesunden V_p als die physiologische Norm kennzeichnen war, wie weit dann der Streuungsbereich dieser evtl. Normalwerte und der Differenzen zwischen linker und rechter Extremität reichte und schließlich den Beweis der Signifikanz zu führen. In Abschnitt A) (Seite 11) wurden die Ergebnisse der intramuskulären Radiojodresorptionsmethode an gesunden V_p gezeigt.

An 21 Probanden wurden unter den geforderten Bedingungen der Versuchsanordnung die Resorptionsproben durchgeführt, Tab. 1 zeigte, daß die HWZ am rechten Oberschenkel von 6,0 bis 58,0 und am linken Oberschenkel von 4,4 bis 51,2 reichten. Der Mittelwert war rechts 17,8, an der linken Extremität 21,3. Die Standardabweichung berechnete sich hiernach rechts mit $\pm 11,3$ und links mit $\pm 14,6$. Die Abgrenzung des Normalbereichs ($M \pm 3\sigma$) ergab für die rechte Extremität $17,8 \pm (3 \cdot 11,3) = - \pm 51,7$ (negativer Wert $-16,1$). Nur bei Versuch Nr. 9 (HWZ 85,0) war die Grenze des Normalbereichs überschritten, nach dem Gesetz der Normalverteilung darf aber geschlossen werden, daß es sich nur um einen zufälligen extremen Wert handelte. Auf der linken Seite ergab die Abgrenzung des Normalbereichs $21,3 \pm (3 \cdot 14,6) = \pm 65,1$ ($-22,5$), hier lagen alle Werte innerhalb des Normalbereichs. Beim Vergleich der beiden Mittelwerte wurde offenbar, daß diese ebenfalls nur im Rahmen von Zufallsschwankungen voneinander abwichen. $M_1 - M_2 = 3,5$, der Zufallsbereich für die Mittelwertdifferenz betrug aber 13,68.

Die prozentuale Auswertung der Seitendifferenzen erbrachte ähnliche Verhältnisse. Tabelle 3 zeigte die Unterschiede zwischen den Durchblutungswerten an beiden Extremitäten. Die erste Reihe drückte die Differenzen bei schlechterer Durchblutung in der linken Extremität aus, die zweite die Differenzen bei rechter schlechterer Durchblutung. Nur in einem Fall waren linke und rechte HWZ gleich groß. Die schlechtere Durchblutung wurde jeweils mit 100% angenommen, d. h. die Zahl (100-Differenz) drückte aus, um wieviel % die Durchblutung an der einen Extremität besser war. Trotz der Verschiedenheit der Anzahl der Vp in beiden Gruppen (12 Vp auf der einen, 8 Vp auf der anderen Seite) waren der Mittelwert der Mehrdurchblutung des rechten Oberschenkels in der ersten Gruppe und der Mittelwert der gesteigerten Durchblutung im linken Oberschenkel fast gleich groß, nämlich $(100 - 63,9) = 36,1\%$ und $(100 - 64,9) = 35,1\%$. Die Standardabweichung errechnete sich hiernach für die erste Gruppe mit $\pm 20,0\%$, für die zweite Gruppe $\pm 16,8\%$. Es ließ sich damit ersehen, daß die gefundenen Differenzen der Durchblutungswerte zwischen linker und rechter Extremität alle innerhalb des Normalbereichs lagen.

Die Ergebnisse zeigten aber trotzdem, daß sich wohl ein Intervall der HWZ-Zahlen von bestimmter Größe bestimmen ließe, das in der Umgebung der Mittelwerte läge und innerhalb dessen Grenzen ein großer Teil der gefundenen HWZ eingeordnet werden könnte. Für die Feststellung eines solchen Bereichs als normale physiologische Durchblutungswerte war aber das vorliegende Untersuchungsgut von 21 Vp nicht ausreichend. Es war

außerdem zu ersehen, daß selbst bei gesunden Vp große Schwankungen der HWZ auftreten können (sowohl hinsichtlich einer besseren, als auch einer schlechteren Durchblutung), die aber trotz ihrer Größe noch innerhalb des zugehörigen Normalbereichs lagen.

In Kety's (3) Originalarbeit ist folgende Tabelle der Clearance (ausgedrückt durch die Eliminationskonstante „k“ von 8 ausgeruhten Vp aufgeführt:

Pat.	„k“
1.	0,052
2.	0,044
3.	0,046
4.	0,066
5.	0,065
6.	0,033
7.	0,064
8.	0,033

Der Mittelwert für „k“ betrug hiernach 0.050, d. h. der normale mittlere Abtransport war 5% in der Minute.

Um diese Ergebnisse mit den vorliegenden vergleichen zu können, wurden einige der in dieser Arbeit als Maßstab der Elimination gewählten HWZ in Kety's „k“ umgerechnet und umgekehrt.

Die niedrigsten HWZ 4,4 entsprach nach Kety's Formel für die Berechnung von „k“

$$k = \frac{\log C_1 - \log C_2}{0,4343 (t_2 - t_1)} \quad (\text{siehe Abbildung 6})$$

$$k = \frac{\log 95 - \log 16}{0,4343 (21 - 10)}$$

$$\log 95 - \log 16 \quad 1,97772 - 1,20412 = 0,77360$$

$$0,4343 \cdot 11 = 4,7773$$

$$0,77360 : 4,7773 = 0,161.$$

Bei der besten Durchblutung (HWZ 4,4) würde also der Abtransport des Depots pro Minute 16% betragen. Für die Ausrechnung des Mittelwerts 17,8 wurde die Kurve des Versuchs Nr. 18 benutzt, die mit HWZ 17,4 nur eine geringe Differenz zeigte.

Abb. 6: Berechnung von „k“ für die HWZ 4,4.

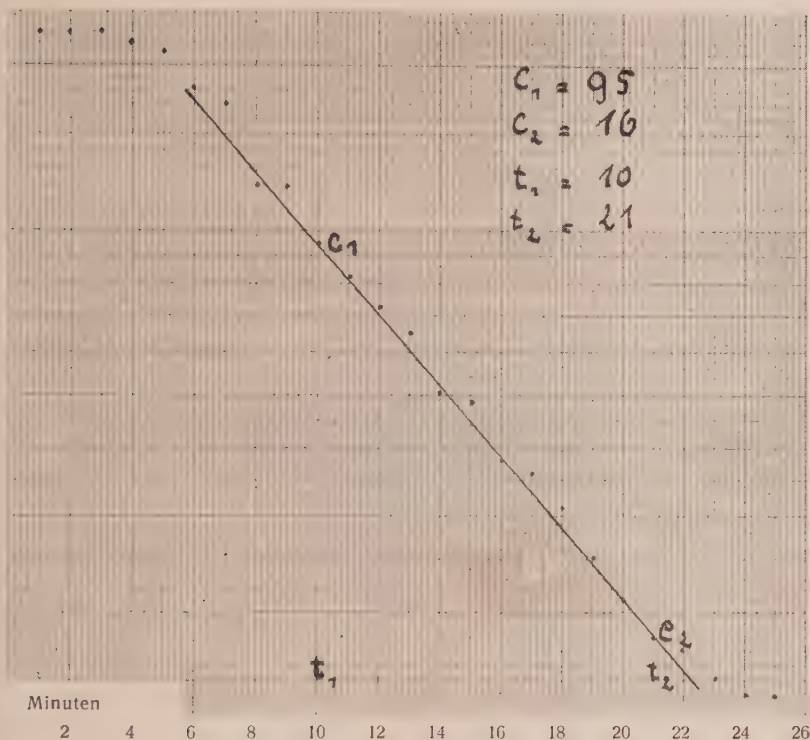
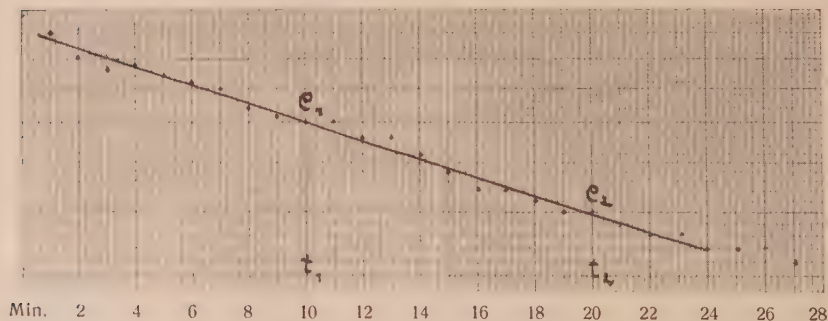


Abb. 7 zeigt die verwendete Kurve mit der Einzeichnung der für obige Formel nötigen Größen. Hieraus errechnete sich „k“ = 0,041, das ist 4% mittlerer normaler Abtransport in der Minute. Mit dem Mittelwert 21,3 wäre dieser Prozentsatz noch etwas niedriger gewesen. Der mittleren Kety'schen Eliminationskonstante von 0,050 entsprach umgekehrt eine HWZ von 14,0, die nicht sehr weit von dem Mittelwert 17,8 entfernt war. Wenn man in Betracht zog, daß dieser Mittelwert 17,8 durch zwei (58,0 und 34,0), der Mittelwert 21,3 durch vier (50,0; 51,2; 50,0; 42,8) extrem hohe Werte in die Höhe getrieben wurde — die natürlich für die Bestimmung des Streubereichs mit einbezogen werden mußten — so war der Schluß wohl nicht falsch, daß sich ein HWZ-Intervall finden ließe, innerhalb dessen die Normalwerte der Resorption eines Isotopendepots liegen würden. Man kann es etwa legen von 10,0—18,0 HWZ oder mit Kety's Eliminationskonstante „k“ ausgedrückt von 4%—6% Abtransport pro Minute.

Reese(6) führte zur Bestimmung eines normalen „k“ 44 Untersuchungen durch und kam auf einen Mittelwert von 0,040, in HWZ ausgedrückt betrug dieser Wert genau 17,4, war also mit dem Mittelwert von 17,8 aus Tab. 1 fast übereinstimmend. Der Bereich für „k“ ging in seinen Versuchen von 0,018—0,076, wesentlich weitere Grenzen als bei Kety. Er fand außerdem, daß die Clearancewerte auch bei der gleichen Vp bei wiederholter Untersuchung sehr große Unterschiede aufweisen können, bei 15 Probanden wurden unter gleichen Bedingungen die Proben nach 24 Stunden erneut durchgeführt, in den extremsten Fällen fand sich eine Zu- oder Abnahme von „k“ um 0,035 bis 0,037. Die Werte seiner gefundenen Seitendifferenzen bei normalen Vp wichen voneinander in einem Größenbereich ab, der den HWZ-Differenzen nach Tabelle 1 entsprach. In einer späteren Veröffentlichung (7) wurden die Ergebnisse einer zweiten Untersuchungsreihe an normalen Vp gezeigt, der Mittelwert von „k“ war hier an beiden Extremitäten gleich groß und betrug 0,042, nur gering von dem aus früheren Untersuchungen stammenden Mittelwert 0,040 abweichend.

Über die Möglichkeit einer Steigerung der peripheren Muskeldurchblutung durch vasodilatorische Substanzen und des Beweises einer solchen Steigerung durch die Radio-Isotopenmethode erschienen im Schrifttum der letzten Jahre mehrere Berichte.

Abb. 7: Berechnung von „k“ für die HWZ 17,4.



$$k = \frac{\log C_1 - \log C_2}{0,4343 (t_2 - t_1)}$$

$$k = \frac{\log 30 - \log 20}{0,4343 (20 - 10)}$$

$$k = 0,041.$$

Die Wirkung intravenös oder intramuskulär gegebener Substanzen wurde in den vorliegenden Versuchen nicht untersucht, die Frage war, ob sich durch hyperämisierende, lokal auf die Haut gebrachte Mittel, neben der Steigerung der Hautdurchblutung auch eine Vermehrung der Muskeldurchblutung erreichen ließ. Zur Klärung dieser Frage wurden zunächst 30 gesunde Vp nach der in der Methodik beschriebenen Versuchsanordnung der Radiojodprobe unterworfen (Abschnitt B). Die Ergebnisse der Untersuchungen an Vp mit Durchblutungsstörungen werden später gezeigt. Als Hyperämikum wurde in 26 der Fälle Finalgon, in 4 Fällen Rubriment benutzt. In Tab. 4 sind die Vp mit Rubrimenteinreibung mit einem R hinter der HWZ bezeichnet. Außerdem wurden 10 Versuche mit Applikation der beiden Komponenten des Finalgons (Nikotinsäure- β -butoxyäthylester und Nonylsäurevanillylamid) an je einen Oberschenkel durchgeführt (Abschnitt E der Ergebnisse), die hier mit zu besprechen sind, da sie auch an gesunden Vp vorgenommen wurden. Es war offenbar, daß die Hautdurchblutung an der behandelten Extremität zunahm; denn immer trat eine intensive Rötung der Haut auf (von der Komponente Nonylsäurevanillylamid abgesehen), die Probanden gaben mehr oder minder starkes Brennen des behandelten Hautareals an. Wie ein Vergleich der HWZ zwischen behandelter und unbehandelter Extremität in Tab. 4 zeigte, war bei 19 der Probanden hinsichtlich der Muskeldurchblutung eine Steigerung in der behandelten Extremität festzustellen, bei 10 Vp eine Verminderung, in einem Versuch bestand kein Unterschied, die Durchblutung in behandelter und unbehandelter Extremität war gleich groß.

Die Ausrechnung der Mittelwerte brachte ein überraschendes Ergebnis: An der behandelten Extremität betrug dieser 17,5, an der unbehandelten 17,8. Neben der fast völligen Übereinstimmung dieser beiden Werte ergab der Vergleich mit den Mittelwerten aus Tab. 1 die Gleichheit mit einem der dort errechneten. Schon eine kurze Orientierung über die HWZ aus beiden Tabellen zeigte, daß hinsichtlich Höhe und Variationsbreite keine wesentlichen Unterschiede bestanden. Die statistische Auswertung der HWZ aus Tab. 4 bestätigte dies, die beobachteten Seitendifferenzen lagen alle noch im Zufallsbereich (Seite 14—19).

Die prozentuale Ausrechnung der Seitendifferenzen ergab im Mittel einen gesteigerten Abtransport des Radiojods um 34,9% (Tab. 7), und eine Verminderung bei den Vp mit verzögerter Resorption um 42,4%. Für die Signifikanz einer medikamentös bedingten Durchblutungssteigerung waren aber mindestens 50% erforderlich (3σ = Grenze aus der prozentualen Ausrechnung der Untersuchungsreihe A, Seite 14). Bei der lokalen Applikation

eines Hyperämikums auf die Haut ließ sich demnach eine Einwirkung auf die Muskeldurchblutung im positiven Sinne aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen nicht nachweisen, die bei 19 Vp beobachteten Steigerungen der Resorption lagen alle noch innerhalb des gültigen Zufallsbereichs, außerdem standen diesen positiven eine erhebliche Zahl von negativen Ergebnissen gegenüber.

Nach den Ergebnissen der Untersuchungen von Reese (7), der eine Steigerung der Hautdurchblutung durch die intravenöse Injektion von 35 mg Priscol herbeiführte, ist sogar eine verschlechterte Durchblutung des Muskels bei Mehrdurchblutung des zugehörigen Hautareals anzunehmen. Nach seinen Werten von 8 Vp zeigten von diesen 7 eine bedeutend verminderte Muskeldurchblutung, der Mittelwert von „k“ nach Injektion von Priscol war 0,032 gegenüber dem Mittelwert der Kontrolluntersuchungen an der kontralateralen Extremität vor der Injektion mit 0,045. Dieses Ergebnis bedeutete eine signifikante Abnahme der Muskeldurchblutung. Das gleiche Resultat ergaben die Versuche bei direkter Wärmeapplikation, die dadurch bedingte Mehrdurchblutung der Haut führte zu einer signifikanten Verminderung der Muskeldurchblutung. Die Ergebnisse von Reese stützen die allgemeine Anschauung, daß Oberflächen- und Tiefendurchblutung getrennten Regulationseinflüssen unterliegen, sich häufig sogar gegensätzlich verhalten. Hensel (13) beobachtete das gleiche Phänomen am M. gastrocnemius nach intravenöser Gabe von 30 mg Priscol mit der von ihm entwickelten Calorimetersonde, die Hautdurchblutung stieg steil an, während die Muskeldurchblutung deutlich absank.

Hiller (12) veröffentlichte 1953 bereits seine Untersuchungsergebnisse über den durchblutungsfördernden Effekt des Finalgons und seiner Komponenten, wobei sowohl intramuskuläre als auch subcutane radioaktive Depots gesetzt wurden. Die Resultate bei der intramuskulären Injektion glichen den vorliegenden, es war nach lokaler Applikation von Finalgon sowohl eine Steigerung als auch Verminderung der Resorptionszeiten festzustellen, die Seitendifferenzen lagen innerhalb des Zufallsbereichs. Für die Steigerung der Hautdurchblutung konnte jedoch die Signifikanz nachgewiesen werden.

Ebenfalls Versuche mit Finalgon führte Pabst (11) durch, wobei Vergleiche der Hauttemperatur nach Erreichen des maximalen Werts und dem zu diesen Zeitpunkt an der gleichen Extremität gestarteten intramuskulären Radiojodtest vorgenommen wurden. Es interessierten hier nur die Ergebnisse der intramuskulären Radiojodprobe. Pabst zeigte in seiner Zusammenstel-

lung, daß 10 von 14 Vp eine deutliche Steigerung der Muskel-durchblutung aufwiesen und führte dies auf die Einwirkung des Finalgons auf die Tiefendurchblutung auf dem Weg über den euto-viszeralen Reflex zurück. Die zum Vergleich dieser Ergebnisse mit den Resultaten der Gruppe B) der vorliegenden Untersuchungen vorgenommene Behandlung der von Pabst gewonnenen Seitendifferenzen (Indexsteigerungen) mit statistischen Methoden machte aber offenbar, daß diese keine Signifikanz aufwiesen und nicht ohne weiteres auf die Wirkung des Finalgons zurückgeführt werden durften, ganz abgesehen von der trügerischen Annahme, daß die alleinige Verwendung des Anfangs- und Endpunkts des Versuchsablaufs, wie das geschah, die wirkliche Resorptionsgeschwindigkeit genau wiedergeben würde. Durch die damit verbundene Vernachlässigung der geforderten Einschränkungen hinsichtlich der Initialphasen und der Terminalphase und einer evtl. eingetretenen Parallelverschiebung der Kurve konnten erhebliche Fehlberechnungen entstehen.

Die Untersuchungen mit Einreibung der Komponenten des Finalgons (Abschnitt E) zeigten erwartungsgemäß keine Änderungen der Resorptionsgröße im Vergleich mit der Wirkung des Finalgons. Der Mittelwert bei Nonylsäurevanillylamid-Einreibung betrug 19,7, bei Nikotinsäure- β -butoxyäthylester 16,8, beide Werte also in der Nähe des Mittelwerts bei Finalgoneinreibung gelegen. Ein Unterschied konnte lediglich hinsichtlich der Hautdurchblutung zwischen den beiden Komponenten aufgezeigt werden. Nach Nikotinsäure- β -butoxyäthylester-Einreibung trat eine starke Rötung des behandelten Hautareals auf, während nach Nonylsäurevanillylamid-Einreibung diese nur sehr gering war oder überhaupt nicht in Erscheinung trat. Dies stand in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Hiller (12), der für den Nikotinsäure- β -butoxyäthylester eine signifikante Durchblutungssteigerung der Haut nachwies, während bei der zweiten Komponente dies nicht zutraf. Die Ursache für diesen Wirkungsunterschied ist nach Hiller in der langen Latenzzeit des Nonylsäurevanillylamids zu suchen.

Bei der Prüfung der Resorptionsprobe an Patienten mit einseitigen Durchblutungsstörungen hätte man erwarten können, daß diese einen deutlichen Einfluß auf die Gestaltung der Abfallskurve im Vergleich mit der an der gesunden Extremität gewonnenen zeigen würden. Die Untersuchungen wurden an 15 Vp durchgeführt. Bei 13 der Probanden resultierten die Durchblutungsstörungen aus Erkrankungen des zuführenden arteriellen Gefäßabschnitts, bei 2 bestanden Thrombophlebitiden. Die gefundenen HWZ haben gezeigt, daß die Differenz zwischen beiden Mittel-

werten größer war, als bei normalen Durchblutungsverhältnissen an beiden Extremitäten, der Mittelwert betrug auf der gesunden Seite 11,5, auf der durchblutungsgestörten Seite 17,5, jedoch unterschied sich der Mittelwert 17,5 auf der erkrankten Seite nicht wesentlich von dem bei normalen Verhältnissen gefundenen. Die statistische Auswertung ergab, daß die Mittelwertsdifferenz mit 5,7 das 2,2-fache von $\sigma_{\text{Diff.}}$ (2,6) betrug. Trotz der Größe dieses Wertes lagen die Mittelwertsdifferenzen aber noch im Zufallsbereich, der bei 14 Freiheitsgraden $2,6 \cdot 3,64 = 9,46$ betrug. Die Seitendifferenzen waren also auch bei Durchblutungsstörungen an einer Extremität nicht statistisch zu sichern. Die HWZ waren bei 4 der Probanden auf der gesunden Seite sogar höher als auf der erkrankten, d. h. der schnellere Abtransport des Depots erfolgte auf der erkrankten Seite.

Reese (7) erhielt bei seinen Untersuchungen an Vp mit Durchblutungsstörungen ähnliche Resultate. Nur bei einer Gruppe von 8 Patienten mit Arteriosclerosis obliterans konnte er eine signifikante Durchblutungsminderung nachweisen, obwohl auch hier ein beachtliches Übergreifen der Werte für „k“ in den Normalbereich bestand. Bei 10 Patienten mit Thrombophlebitiden war keine signifikante Durchblutungsminderung festzustellen, teilweise wurde auch hier die bessere Durchblutung auf der erkrankten Seite erhalten.

Die Versuche mit Finalgoneinreibungen an der erkrankten Extremität (Abschnitt D) erbrachten ein Resultat, das in Übereinstimmung mit der von Reese (7) gemachten Beobachtung stand, daß nach Steigerung der Hautdurchblutung eine Verminderung der Muskeldurchblutung erfolgte. Der Mittelwert betrug auf der erkrankten Seite 18,7, auf der gesunden 18,5, bei 5 von 10 Probanden fand sich eine Steigerung, bei den anderen 5 eine Verminderung des Resorptionsumfangs. Die prozentuale Ausrechnung der Seitendifferenzen ergab, daß bei gesteigerter Resorption ein mittlerer Wert von 33,1% bestand, die für eine signifikante Änderung der Durchblutung geforderte 50%ige Erhöhung der Durchblutung wurde also nicht erreicht. Die Resultate bei verschlechterter Durchblutung ergaben dagegen eine durchschnittliche Verschlechterung von 50,4%, d. h. es bestand hier sogar eine signifikante Verschlechterung. Es mußte daraus geschlossen werden, daß bei einer ohnehin durch Erkrankung verminderten Muskeldurchblutung die Anwendung eines Hyperaemikums, das nur die Hautdurchblutung steigert, eine wesentliche Verschlechterung des Zustandes herbeigeführt wird. Für die Therapie von peripheren muskulären Durchblutungsstörungen ist dieses Ergebnis von Bedeutung.

Die Änderung der Muskeldurchblutung nach vorausgegangener Arbeitsleistung wurde an 6 gesunden Probanden untersucht (Abschnitt F). Wie sich zeigen ließ, trat bei 5 der Probanden eine Steigerung der Muskeldurchblutung ein, die bei 2 der Ergebnisse ein beachtliches Ausmaß hatte (HWZ vor Bewegung 15,0 und 7,0 nach Bewegung bzw. 17,4 und 3,4). Ein einziger Versuch zeitigte eine Verminderung der Abtransportzeit des Depots. Der Mittelwert der HWZ betrug vor Bewegung 13,4 gegenüber 9,4 nach Übung. Aber auch aus diesen Seitendifferenzen ließ sich eine signifikante Änderung der Resorptionszeit nicht nachweisen, es ist aber wahrscheinlich, daß bei einem größeren Untersuchungsgut sich vielleicht doch die Signifikanz nachweisen läßt. Reese (6;7) führte die Untersuchungen nach Bewegung in 2 Modifikationen durch, einmal im Vergleich zwischen linker und rechter Extremität vor und nach Bewegung und dann auch im Vergleich zwischen antagonistischen Muskeln an einer Extremität. Der Mittelwert von „k“ betrug in Ruhe 0,033 an der einen Extremität, an der kontralateralen nach Bewegung 0,046, zeigte also ebenfalls einen deutlichen Anstieg, jedoch bestand auch keine Signifikanz für die Durchblutungsänderung nach Bewegung. Bei der zweiten Gruppe der Untersuchungen, bei der durch Dorsiflexion des Fußes ein Anstieg der Durchblutung in der tibialen Muskulatur und eine Erhöhung von „k“ erzielt wurde, ging gleichzeitig die Durchblutungsgröße im antagonistischen ruhenden Wadenmuskel zurück. „k“ fiel vom Kontrollwert 0,049 auf 0,038 zurück. Die Erhöhung und Anpassung der Durchblutung entsprechend dem Bedarf eines Arbeit leistenden Muskels führte also zu einer entsprechenden Verminderung der Durchblutung im ruhenden antagonistischen Muskel.

Die Ergebnisse der Radiojodprobe nach Bewegung und zusätzlicher Finalgonapplikation (Abschnitt G) zeigten, daß auch damit keine signifikante Durchblutungssteigerung zu erreichen war. Wenn man die gegensätzlichen Beziehungen zwischen der Haut- und Muskeldurchblutung gelten ließ, war dies auch nicht zu erwarten gewesen. Die beobachteten Steigerungen der Durchblutung (Mittelwert nach Bewegung 13,8, nach Bewegung und Finalgon 9,4) waren sicher nicht auf die Einwirkung des Finalgons zurückzuführen, sondern wahrscheinlich allein auf die Beeinflussung der Muskeldurchblutung durch die Bewegungsübungen. Die hier beobachteten Seitendifferenzen lagen ebenfalls alle innerhalb des Zufallsbereichs. Als Ursache für den erheblichen Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten wäre vielleicht anzuführen, daß die Steigerung der Durchblutung bei einem arbeitenden Muskel erst nach einer gewissen Zeit auf die volle Höhe kommt, so daß an der zuerst untersuchten Extremität

diese noch nicht erreicht war, da die Injektion des Radiojod-Depots und die Bestimmung der HWZ hier sofort im Anschluß an die Bewegungsübungen erfolgte.

Zusammenfassung

Es wurde über die Ergebnisse von experimentellen Untersuchungen zur Prüfung der Brauchbarkeit des Na^{131}J — Resorptionstests berichtet. In der Methodik erfolgte die Beschreibung der notwendigen Vorbereitungen und Bedingungen für die Durchführung der Probe. Die Resorptionsgeschwindigkeit wurde nicht in der von Kety in seiner Originalarbeit eingeführten Eliminationskonstante „k“, sondern mit der biologischen Halbwertszeit ausgedrückt, jedoch wurden einige Umrechnungen von „k“ in HWZ und umgekehrt zur besseren Vergleichsmöglichkeit durchgeführt.

Zunächst kamen einige Besonderheiten des Kurvenverlaufs zur Besprechung:

1. Der gleichmäßige Abfall der Kurve von Beginn an bis zur Terminalphase;
2. Die Initialphase mit gleich hohen Impulszahlen während der ersten 3 bis 4 Minuten;
3. Die Initialphase mit steil abfallenden Werten;
4. Die Initialphase mit ansteigenden Impulszahlen;
5. Die Terminalphase, die als ein komplexes Geschehen dargestellt wurde, für dessen Entstehung genaue Definitionen noch nicht gegeben werden können.

Für die Ablesung der HWZ wurde die Ausschaltung der verschiedenen Initialphasen und der Terminalphase gefordert und nur das gleichmäßig abfallende Mittelstück, durch welches das exponentielle Fließgleichgewicht zum Ausdruck kommt, als Grundlage der HWZ-Bestimmung zugelassen. Es wurde jedoch auf die notwendige Aufzeichnung jeder einzelnen Minutenimpulszahl hingewiesen, da innerhalb des gleichmäßigen Abfalls Parallelverschiebungen der Kurve auftreten können, deren Nichtbeachtung zu falschen Ergebnissen führt.

Die Ergebnisse zeigten, daß der Radiojodtest unter Beachtung der genannten Einschränkungen, geeignet ist, die Durchblutungsverhältnisse im terminalen Stromgebiet aufzuzeigen. Es wurde aber dargelegt, daß die erhaltenen Werte immer nur einen Querschnitt durch die in einem bestimmten Zeitpunkt immer von

verschiedenen Faktoren gleichzeitig abhängige Durchblutungs- und Resorptionsgröße aufzeigen und daß nie aus dem jeweiligen Ausfall der HWZ auf einzelne der die Durchblutung bestimmenden Faktoren geschlossen werden kann. Die Ergebnisse und ihr Vergleich mit den Resultaten anderer Untersucher zeigten weiterhin, daß sich ein bestimmtes Größenintervall der HWZ bestimmen läßt, innerhalb dessen Grenzen die normalen physiologischen Durchblutungswerte zu suchen sind. Die genaue Festlegung dieser Grenzen ist erst durch weitere Versuche mit einem größeren Untersuchungsgut möglich.

Insgesamt wurden 102 Vp (gesunde und solche mit Durchblutungsstörungen) der Radiojodprobe unterworfen.

In der Gruppe A) wurden 21 gesunde Vp untersucht, um die Variationsbreiten an den einzelnen Extremitäten und der Seitendifferenzen festzustellen. Es hat sich gezeigt, daß die HWZ selbst bei gesunden Vp einen außerordentlich weiten Spielraum aufweisen mit extrem hohen oder niederen Werten, daß derartige Schwankungen auch an der gleichen Vp bei mehreren zeitlich verschiedenen Untersuchungen beobachtet werden können. Die Kenntnis dieser Tatsachen ist für die Beurteilung von Radiojodproben bei Durchblutungsstörungen von wesentlicher Bedeutung.

Die Ergebnisse der Versuche in Gruppe B) und E) mit Applikation von lokal auf die Haut wirkenden Hyperämika zeigten, daß eine Beeinflussung der Muskeldurchblutung in positivem Sinne nicht bewiesen werden kann. Die an 40 Vp gewonnenen HWZ zeigten hinsichtlich Größe und Streuung ähnliche Verhältnisse wie bei Gruppe A).

An 15 Vp mit Durchblutungsstörungen an einer Extremität (Gruppe C) konnte festgestellt werden, daß die Mittelwerte von gesunder und erkrankter Extremität einen größeren Abstand aufwiesen als bei Normalpersonen, die statistische Sicherung der Seitendifferenzen war jedoch nicht möglich. Die HWZ an der erkrankten Seite wiesen weites Übergreifen in die bei gesunden Probanden gefundenen Werte auf.

Die Untersuchungen an 10 Vp mit Durchblutungsstörungen an einer Extremität nach Applikation von Finalgon (Gruppe D) zeigten, daß hier bei 5 der Probanden eine signifikante Verschlechterung der Durchblutung an der erkrankten Seite nach Applikation von Finalgon auftrat. Die Ursache hierfür war in einer Verschiebung der gesamten Extremitätendurchblutung zugunsten der Hautdurchblutung nach Anwendung des Hauthyperämikums zu suchen.

Die Ergebnisse der Gruppe F) zeigten, daß Arbeitsleistung eines Muskels eine deutliche Erhöhung der Muskeldurchblutung bewirkte, für die statistische Sicherung der Resultate war aber die Zahl von 6 Vp zu gering.

Die zusätzliche Applikation von Finalgon bei Arbeitsleistung eines Muskels oder Muskelgruppen, an 10 Vp in Gruppe G) gezeigt, hatte keinen nachweisbar steigernden Einfluß auf die Muskeldurchblutung.

Literatur

- (1) Smith, R.E., and Morales, M.F.: On the Theory of Blood-Tissue Exchanges. II Applications, *Bull. Math. Biophysics* 6: 133, 1944.
- (2) Smith, B.C., and Quimby, E.H.: Use of Radioactive Sodium as Tracer in Study of Peripheral Vascular Diseases, *Radiology* 45: 335, 1945.
- (3) Kety, S.S.: Quantitative Measurement of Regional Circulation by the Clearance of Radioactive Sodium, (*Proc. Physiol. Soc. Phila*, Jan. 20 1948). *Am. J. M. Sc.* 215: 352, 1948.
- (4) Kety, S.S.: Measurement of Regional Circulation by the Local Clearance of Radioactive Sodium, *American Heart Journal*, Vol. 38, Nr. 3, 1949.
- (5) Elkin, D.C., Cooper, F.W., Jr., Rohner, R.H., Miller, W.D., Jr., Shea, P., Jr., and Dennis, E.W. Study of peripheral vascular disease with radioactive isotopes. *Surg. Gyn. Obst.*, 1948, 87: 1.
- (6) Reese, H.L., Darrow, R.P., and Cullen, M.L., Calf Muscle Blood Flow, before and after Operation and during various normal and pathologic States. *Surg. Gyn. Obst.*, 1951, 92: 6.
- (7) Reese, H.L., Cullen, M.L., and Beyer, F.D., Local shifting of Blood in the lower Extremities. *J. amer. med. Assoc.* 149, 821—823, 1952.
- (8) Prentice, T.C., Stahl, R.R., Dial, N.A., and Ponterio, F.V.: A Study of the Relationship between radioactive Sodium Clearance and directly measured Blood Flow in the Biceps Muscle of the Dog. *J. clin. Invest.* 34, 545—558, 1955.
- (9) Walder, D.N., Estimation of the vascular Sufficiency of Muscle during Exercise. *Clin. Sci.* 12 (1953), 153.
- (10) Eichler, O., Linder, F., und Schmeiser, K.: Untersuchungen des peripheren Kreislaufs mit radioaktiven Natrium. *Klin. Wschr.* 1949, 480.
- (11) Pabst, H.W., und Walchner, W.: Die Wirkung hyperaemisierender Substanzen auf die Haut- und Muskeldurchblutung, *Klin. Wschr.* 1952, 1011.
- (12) Hiller, J., Strauß, E., und Jakob, A.: Zur Resorption markierter Salzlösungen unter der Wirkung hyperaemisierender Substanzen. *Arzneim.-Forsch.* 3, 515—517, 1953.
- (13) Hensel, H.: Ein neues Verfahren zur peripheren Durchblutungsregistrierung an beliebigen Körperstellen. *Z. Kreislaufforsch.* 41, 251, 1952.
- (14) Hensel, H., und Ruff, J., unter Mitarbeit von Golenhofen, K.: Fortlaufende Registrierung der Muskeldurchblutung am Menschen mit einer Calorimetersonde. *Pflügers Arch.* 259, 4. S. 267—280, 1954.
- (15) Mundinger, F., Philipp, K., und Umbach, W.: Wert und Anwendbarkeit radioaktiver Clearance-Methoden zur Beurteilung periph. Durchblutungsstörungen. *Ärzt. Forsch.* 1954, S. 547—555.
- (16) Beiglboeck, W., und Odenthal, F.: Kreislaufstudien mit radioaktiven Jod zur Untersuchung gefäßwirksamer Mittel. *DMW* 1954. 944—948.
- (17) Stone, P., and Miller, W.B.: *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.Y. 71, 529. 1949.
- (18) Jerrard, W. M., Sc. Thesis: Library, University of West. Ontario 1951.
- (19) Burton, A. G.: *Amer. J. Physiol.* 164, 319. 1951.
- (20) Neumayer, A., Brichta, G., und Vetter, H.: Über die Messung der peripheren Durchblutung durch Bestimmung der Gewebsclearance von radioaktiven Jod. *Wien. Klin. Wochenschrift* 1953, 892—896.

Patientenliste

Patienten mit Durchblutungsstörungen an einer Extremität ohne Applikation eines Hyperacimikums (Gruppe C):

1. M. Andreas, 46 Jahre, Morbus Raynaud beide untere Extr.
2. H. Hans, Durchblutungsstörung im li. Bein.
3. St. Georg, Durchblutungsstörung im li. Bein.
4. Sch. Ludwig, 36 Jahre, Durchblutungsstörung im li. Bein, Endarteriitis obliterans li. Fuß und li. Unterschenkel.
5. Sch. Ludwig, 36 Jahre, Durchblutungsstörung im li. Bein, Endarteriitis obliterans li. Fuß und li. Unterschenkel.
6. Sp. Benno, 40 Jahre, Durchblutungsstörung im re. Bein.
7. Fr. Fritz, 42 Jahre, Ischiadicus-Neuritis beidseitig. Rechts erheblich stärker als links.
8. M. Georg, Durchblutungsstörung beider Füße.
9. M. Wolfgang, Thrombophlebitis am re. Bein, Ödembildung.
10. C. Hans, Durchblutungsstörung in beiden Unterschenkeln.
11. D. Leonhard, Ischias re. Status nach Durchschuß re.
12. St. Bernhard, Ober- und Unterschenkelvaricen stärkeren Grades beidseitig.
13. K. Kathi, Durchblutungsstörung beide Beine.
14. B. Ernst, Ischiadicus-Neuritis li.
15. W. Ruth, Durchblutungsstörung re. Bein, Hypotonie (RR 90/60).

Patienten mit Durchblutungsstörungen mit Finalgoneinreibungen (Gruppe D).

1. H. Gottlieb, 50 Jahre, Durchblutungsstörung beide Beine. (Neoplasma ventr.).
2. W. Heinz, 27 Jahre, Veg. Dystonie, Hypotonie (RR 100/60) Durchblutungsstörung li. Bein.
3. F. Walter, 27 Jahre, Ischiadicus-Neuritis rechts.
4. B. Bruno, 24 Jahre, Thrombophlebitis rechts.
5. G. Karl, 54 Jahre, Beiderseitig schwere Varicen an Ober- und Unterschenkeln, Thrombophlebitis rechts (Vor 1 Jahr Lungeninfarkt).

6. R. Friedrich, 57 Jahre, Cardiale Insuffizienz, Coronarsklero-
se, Status nach Oberschenkeldurchschuß li. Durchblutungs-
störung li.
7. F. Anton, Ischiadicus-Neuritis links.
8. A. Horst, 32 Jahre, Lumbago, Ischias re. Status nach Gesäß-
muskeldurchschuß re. Durchblutungsstörung rechts.
9. S. Franz, 57 Jahre, Ischias links. Hypotonie (RR 95/55), car-
diale Insuffizienz geringen Grades. Durchblutungsstörung li.
10. Sch. Helmut, 24 Jahre, Veg. Dystonie, cardiale Insuffizienz.
Durchblutungsstörung links.

Lebenslauf.

Am 13. Januar 1917 wurde ich in Aschaffenburg als Sohn des Polizeiwachtmeisters Konrad Weiß und seiner Ehefrau Anna geboren. Nach meiner Volksschulzeit in Grafenwöhr, Oberpfalz, trat ich 1931 in die Deutsche Aufbauschule in Bayreuth ein, Abitur 1937 an der Deutschen Aufbauschule in Amberg/Oberpfalz. Im Sommer 1937 wurde ich zur Ableistung der gesetzlichen Arbeitsdienstpflicht eingezogen, nach der Entlassung aus dem Arbeitsdienst begann ich im Wintersemester 1937/38 mit dem Chemiestudium an der Universität Heidelberg und wechselte nach Beendigung des Sommersemesters zur medizinischen Fakultät über. Wegen der Schließung der Heidelberger Universität im Herbst 1939 war ich gezwungen, an der Universität Breslau weiter zu studieren. Im Dezember 1939 kam ich zur Wehrmacht. Nach zweijähriger Frontzeit erfolgte meine Abkommandierung zum dienstlichen Weiterstudium an der Universität Heidelberg. Im Wintersemester 1942/43 legte ich das Physikum ab, bis März 1945 war ich Angehöriger der Universität Heidelberg. Nach der Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft konnte ich im Sommersemester 1947 wieder zum Weiterstudium an der Heidelberger Universität zugelassen werden, das medizinische Staatsexamen legte ich im Frühjahr 1948 an dieser Hochschule ab. Ab 1. August 1948 war ich auf der Chir. Abteilung des Städt. Krankenhauses Schwetzingen als Medizinalpraktikant bis zum 15. Januar 1950 tätig und wechselte dann als Volontärassistent auf die Innere Abteilung dieses Krankenhauses über. Bis Ende Juni 1952 war ich an der Inn. Abteilung des Schwetzingener Städt. Krankenhauses angestellt. Auf eigenem Wunsch trat ich zur weiteren Ausbildung in das Medizinisch-diagnostische-serologische Institut, Dozent Dr. Roelcke in Heidelberg ein, an dem ich bis 15. Januar 1953 tätig war. Danach bewarb ich mich um eine Stellung im ärztlichen Dienst der deutschen Dienstgruppen innerhalb der Besatzungstruppen und bin seither als Leiter eines Medical detachments tätig.

Helmut Weiß.

